FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

n° 88

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Guy DORF

né le 2 mars 1935 à PARIS Vè

—

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

—

L'HYPOGLYCEMIE INDUITE PAR L'ALCOOL CHEZ L'ADULTE.

(HYPOGLYCEMIE POST ALCOOLIQUE)

A propos de 11 observations

—

Président : Mr. H. BOUR, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLÔME D'ÉTAT)

PAR

Guy DORF

né le 2 mars 1935 à PARIS Vè

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

L'HYPOGLYCEMIE INDUITE PAR L'ALCOOL CHEZ L'ADULTE.

(HYPOGLYCEMIE POST ALCOOLIQUE)

A propos de 11 observations

Président : Mr. H. BOUR, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/1/1966

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN	Georges BROUET.
1er ASSESSEUR	Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR	Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	DENOIX (P.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
—	LEVY (Mlle J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) **Professeurs à titre personnel :**

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Histologie	COUJARD (R.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.) RICHET (G.)
Physiologie	DEJOURS (P.) ROUCAYROL (J.-Cl.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) GOUGEROT (L.) TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) **Professeurs titulaires :**

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	N...
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	CABROL (Ch.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseillers administratifs	Mlle CHAINTREUIL (G.) M. FAYE (R.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.),
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PATRONS

Le Professeur Charles DEBRAY

De notre passage dans son service, tour à tour comme Externe, puis Interne, date notre vocation de Gastroentérologue.

Qu'il soit remercié pour les utiles conseils qu'il nous a prodigués au cours de ce travail.

Le Professeur Maurice DEROT

Qui nous a permis de connaître la glycorégulation de nos malades, et à ses collaborateurs, les Docteurs G. ROSSELIN, G. TCHOBROUTSKY et R. ASSAN.

Le Professeur M. CONTE
Le Professeur Agrégé J.J. BERNIER,
Les Docteurs A. PARAF et J. FACQUET

dont l'enseignement nous a été précieux.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544304_0030

Au Docteur Michel TUTIN

Il nous a fait partager son intérêt pour ce sujet très neuf et grâce à sa vigilante amitié, nous a permis de rassembler nos premières observations.

Qu'il trouve ici l'expression de notre attachement.

A ma Femme

qui a partagé les moments de doute, d'angoisse, puis l'euphorie éphémère du travail achevé.

Elle a été l'agent efficace de la rédaction de cette thèse.

A mes Parents

dont je mesure les immenses sacrifices. J'espère être toujours digne de leur confiance.

A Monsieur le Professeur Henri B O U R

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Qui a bien voulu nous guider dans le domaine passionnant de la Nutrition Humaine, et qui nous a donné toutes facilités pour mener à bien nos recherches.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage très respectueux.

Au Professeur J. TREMOLIERES
Directeur de l'Unité de Recherche Diététique
de l'Hôpital Bichat (Paris)

et à ses collaborateurs,
les Docteurs L. CARRE et E. SCHEGGIA

A qui nous devons toute l'étude de
l'éthyloxydation chez nos malades.

Sans eux, cette thèse n'aurait jamais
pu voir le jour. Nous les en remercions.

Au Docteur Y. RIQUOIS
Docteur en Pharmacie - Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Collaborateur, mieux complice,
à qui nous devons tant.

I N T R O D U C T I O N

Les accidents hypoglycémiques sévères (glycémie au-dessous de 50 mg %) compliquant l'intoxication éthylique aiguë, sont de connaissance récente.

La multiplication des observations depuis 1960 prouve bien leur relative fréquence.

La dénomination varie suivant les auteurs :

"Hypoglycémie spontanée chez des buveurs d'alcool dénaturé" dans la publication princeps de BROWN et HARVEY.

"Hypoglycémie secondaire à une intoxication éthylique aiguë" (TUCKER et PORTER) (BOTTURA et NEVES) (DOMART et HAZARD).

"Hypoglycémie post-alcoolique" (NEAME et JOUBERT)(KAHIL et Coll.).

"Hypoglycémie induite par l'alcool" (MARKS; FIELD).

"Hypoglycémie alcoolique" (FREINKEL et ARKY)(WEILL et GOROUBEN).

"Coma hypoglycémique et intoxication éthylique aiguë" (JEUNE et Coll.)(ROCHE et VEDRINE).

"Coma hypoglycémique provoqué par l'absorption d'alcool" (DEPARIS et Coll.)

Nous avons retenu le terme d'hypoglycémie induite par l'alcool, afin de bien souligner, d'une part, la responsabilité directe de l'agent toxique, et afin d'indiquer, d'autre part, que sur le plan de la classification des hypoglycémies, cette forme doit être incluse dans les hypoglycémies exogènes (FREINKEL et ARKY).

Nous emploierons indifférment le terme d'hypoglycémie post-alcoolique, car la survenue de l'hypoglycémie est souvent décalée par rapport à l'ingestion d'alcool.

La relative fréquence de ces accidents chez des alcooliques chroniques souvent dénutris devrait logiquement faire incorporer ces deux autres termes dans la définition.

Une confusion risquerait cependant de se produire sur le plan nosologique, entre cette hypoglycémie alcoolique et l'hypoglycémie spontanée, de l'alcoolique chronique (J.S. TAYLOR), qui fait partie des troubles de la glycorégulation, dont l'importance est de plus en plus soulignée sur ce terrain particulier.

Afin de ne laisser subsister aucune équivoque, nous tenterons de dresser à partir des données de la littérature et d'une expérience personnelle, s'appuyant sur onze observations, un tableau clinique et biologique, de l'hypoglycémie induite par l'alcool.

La deuxième partie de ce travail sera consacrée à l'exposé des connaissances physiopathologiques actuelles.

Il a fallu pratiquement vingt ans pour que FREINKEL, ARKY, FIELD et Coll. apportent un début de preuve à l'énoncé théorique de BROWN et HARVEY, sur le blocage possible de la néoglucogénèse protidique, au cours de l'hypoglycémie alcoolique.

Il a fallu autant de temps pour que l'action du système des peroxydases, qui sont capables d'oxyder l'alcool in vitro suivant KEILIN et HARTREE, ait été démontrée chez l'homme (et plus précisément chez l'alcoolique chronique et le cirrhotique) par l'école de TREMOLIERES.

L'existence de ces voies de suppléance de l'alcool-déshydrogénase hépatique pouvait-elle expliquer pourquoi l'hypoglycémie alcoolique n'est pas plus fréquente, étant donné l'importance du facteur oenol et du facteur dénutrition dans certaines classes sociales ?

Pour essayer de répondre à cette question, nous avons procédé à un certain nombre de recherches chez des éthyliques chroniques dénutris, les uns hypoglycémiques, les autres normoglycémiques.

Les dosages enzymatiques pratiqués dans le laboratoire du Professeur TREMOLIERES semblent démontrer que les activités péroxydasiques sont pratiquement inexistantes chez le premier groupe de patients.

Cette"défaillance enzymatique" pourrait peut-être expliquer la sensibilité particulière de certains individus à l'action hypoglycémiante de l'alcool.

CHAPITRE I - HISTORIQUE ET REVUE DE LA LITTERATURE (Voir dépliant)

DILLON, DYER et SMELO décrivent en 1940 chez trois éthyliques chroniques l'existence de signes pouvant évoquer une hypoglycémie.

BROWN et HARVEY de Baltimore semblent avoir été les premiers à en faire une entité clinique.

De 1934 à 1939, six observations ont été ainsi rassemblées.

Il s'agit en majorité de sujets dénutris appartenant à une classe sociale défavorisée (noirs) et éthyliques chroniques (whisky et bière $>$ 1 l par jour).

Tous étaient dans le coma, avec une glycémie en moyenne à 30 mg % (de 15 à 43 mg %). Trois fois le retour de la conscience fut spontané. Trois fois le réveil succéda à l'injection de sérum glucosé hypertonique.

Le rôle de l'alcool dans le déterminisme de ces accidents ne semblait pas entièrement démontré, car certains de ces patients avaient absorbé de l'alcool dénaturé (mélange d'alcool éthylique et méthylique; de gazoline et d'acétate d'éthyl, appelé "Smoke").

Ceci ressort aussi des quatre observations de TUCKER et PORTER en 1942, concernant des noirs du Sud des Etats-Unis. Le solvant en cause appelé "Solox" contenait à peu près les mêmes ingrédients.

Le tableau clinique et biologique est comparable, avec réveil immédiat sous perfusion de glucose.

Par contre dans la série des onze observations de BOTTURA et NEVES publiées à Sao Paulo en 1949, le coma hypoglycémique succède à l'absorption à jeun de grandes quantités de boissons ne contenant que de l'alcool éthylique (bière, vin alcool de canne à sucre à 50°). Encore une fois dénutrition et alcoolisme chronique sont les deux facteurs dominants.

Il existe un contraste frappant entre la glycémie (20 mg %) et l'alcoolémie relativement peu élevée ($<$ 1,60 g/l).

	BROWN et HARVEY 1941						TUCKER et PORTER 1942				BOTTURA et NEVES 1949	
	Obs n°1 ♂62	Obs. n°2 ♂ 28	Obs. n°3 ♂ 68	Obs n° 4 ♂ 35	Obs. n° 5 ♂ 35	Obs. n° 6 ♂ 41	Obs. n°1 ♂ 33	Obs. n° 2 ♀ 35	Obs. n° 3 ♂ 33	Obs. n°4 ♂ 41	Obs. n° 1 ♂	Obs. n°2 ♂ 42
- ALCOOLIQUE	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
- DENUTRI	-	+	-		-	+	-	+	+	+	+	-
- Q. ALCOOL INGERE	W +-	W +-	AD	B-W-AD	W. B	AD	W	W	-	-	-	-
- DUREE DU JEUNE	-	-	13 h	13 h	24 h	-	-	24 h	12 h	-	13 h	-
- TEMPS DE LATENCE	-	-	13 h	3 h	13 h	-	-	24 h	-	-	13 h	-
- ETAT CLINIQUE	coma profond, contractures, trismus ROT +	id, convulsions id Babinski	id, contractures Babinski	id, ROT + Babinski	coma profond ROT ↓ Babinski	coma profond, contractures	id, Flaccide Convuls, ROT=0	id, contractures ROT ↗	id, ROT ↗ Babinski	id, ROT=0	coma profond, contractures clonus	id, Hypotonie ROT ↗
- TROUBLES NEURO - VEGETATIFS	+ T° = 35°5	-	-	+ T° = 35°5 Cheyne-Stockes	+ T° = 35°2 Sueurs	Sueurs	0 0	0 0	+ T° = 36°1	+ T° = 35°1	-	-
- GLYCEMIE mg %	15	20	33	43	38	21	25	20	25	38	30	18
- ALCOOLEMIE g/l	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,60	1,04
- DEGRE DE L'ATTEINTE HEPAT.	-	-	-	BSP Nle	-	BSP= 20% 45è	-	-	-	-	Stéatose glycogène =0	Stéatose glycogène=
- TROUBLES DE LA GLYCOREGULATION	HGO=pD Ins=+-	-	-	Hgo=Nle	HGO=plate	Hgo=plate Hypo sec.	-	Hgo=plate	Hgo= Hypo sec	Hgo=D Ins=Nle N=plate	-	-
- EVOLUTION IMMEDIATE	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	Décès	Décès
- EVOLUTION ULTER.	-	-	-	-	-	coma 1 an plus tard	-	-	coma 14 Mois+tard F	-		

	BOTTURA et NEVES 1949 (suite)									NEVES						1950							
	Obs. n°3 ♂ 50	Obs. n°4 ♂ 53	Obs. n° 5 ♂ 34	Obs. n° 6 ♂ 50	Obs. n°7 ♂ 55	Obs. n° 8 ♂	Obs. n° 9 ♂	Obs. n°10 ♂	Obs. n°1 ♂	Obs. n°2 ♂ 55	Obs. n°3 ♂	Obs. n°4 ♂	Obs. n°5 ♂	Obs. n° 6 ♂ 29	Obs. n° 7 ♂	Obs. n°8 ♂	Obs. n° 9 ♂	Obs. n° 10 ♂ 66	Obs. n°11 ♂	Obs. n°12 ♂	Obs. n°13 ♂	Obs. n°14 ♂
- ALCOOLIQUE	+	+	+	+	+		-	-	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
- DENUTRI	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+
- Q. ALCOOL INGERE	alcool sucre	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- DUREE DU JEUNE	-	24 h	-	-	-	-	-	-	-	12 h	24 h	-	-	8 h	28 h	-	-	-	-	-	-	-
- TEMPS DE LATENCE	-	13 h	-	-	-	24 h	18 h	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- ETAT CLINIQUE	id, id, convulsions	id, hypertonie id, Babinski	id, hypertonie ROT=0	id, clonus ROT +	id, flaccide ROT +	id, id, ROT +	id, id, ROT =0	id, id, ROT=0	id,	id,	id,	id,	id,	id, hypertonie	id,	id,	id,	id,	id,	id,	id,	id,
- TROUBLES NEURO - VEGETATIFS	-	-	+ Peau froide! cyanose	+ peau froide	-	-	+ T° = 35°5	+ cyanose	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- GLYCEMIE mg %	42	35	28	20	34	28	18	43	22	34	11	54	28	30	42	26	46	43	24	24	65	
- ALCOOLEMIE g/l	0,96	0,96	1,72	0,96	1,35	-	1,08	1,07	4,82	1,35	1	0,12	-	2,35	0,85	1,08	0,0	0,0	1,97	1,70	2,61	
- DEGRE DE L'ATTEINTE HEPAT.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Stéatose	-	-	-	-	-	-	-	stéatose	-	-	-	
- TROUBLES DE LA GLYCOREGULATION	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
- EVOLUTION IMMEDIATE	F	F	F	F	F	F	Décès	F	F	F	Décès	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	
- EVOLUTION ULTER.	-	-	-	-	-	-		-		coma décès		-	-	coma F	-	-	-	coma 1 an plus tard Décès	-	-	-	

- ABREVIATIONS :

W = whisky B = bierre V = vin
+ = présent O = non précisé

AD = alcool dénaturé
O= absent
+- = peu sensible

Hgo= Hyperglycémie provoquée orale
Hgi = Hyperglycémie voie veineuse
Ins = test à l'insuline
J = épreuve du jeune

pD = prédiabétique
D = Type diabétique
Gl = Test au Glucagon
Tol = test au tolbutamide
Ad = adrénaline

Il y eut trois évolutions défavorables, dont deux sont probablement en rapport avec l'injection d'insuline, qui, avec le glucosé intraveineux, faisait partie du traitement de l'éthylisme aigu à cette époque. Les deux autopsies pratiquées montraient l'absence totale de glycogène hépatique.

L'année suivante NEVES rapporte 21 observations (dont trois sont des rechutes de la première série), en particulier une intoxication accidentelle chez un enfant de six ans, avec évolution favorable. De 1955 à 1961, on retrouve des observations isolées, en particulier celle de M. MERLE à Clermont-Ferrand, qui semble être la première observation française (1956).

Pour le reste, il s'agit de cas rapportés chez des enfants : PELUFFO et Coll. à Montevideo (2 obs.); JEUNE, COTTE et NIVELON à Lyon (1 obs.) J. WEILL et GOROUBEN à Paris (1 obs.); CUMMINS à St Louis (2 obs.).

A partir de 1961, les publications deviennent plus nombreuses : NEAME et JOUBERT rapportent 23 comas hypoglycémiques après intoxication alcoolique chez des Africains du Sud.

Ces patients avaient une ration calorique insuffisante, très pauvre en protéines et lipides, et étaient à jeun depuis au moins 24 heures au moment de l'intoxication.

L'absence de glycogène hépatique a été trouvée au total 4 fois (3 PBF lors du coma + 1 PBF chez un malade décédé).

En 1963 se succèdent les publications américaines de FREINKEL et ARKY (9 obs. d'hypoglycémie : 8 alcooliques habituels + 1 garçon de 16 ans); de FIELD et WILLIAMS (cinq comas hypoglycémiques en 10 ans chez un grand alcoolique); de FREDERICKS et LAZOR (3 comas hypoglycémiques en 7 ans chez une grande éthylique gastrectomisée); en France, ROCHE et VEDRINE rapportent l'observation d'une femme de 32 ans admise pour un coma profond douze heures après une intoxication éthylique aiguë, avec jeûne de toute une journée.

La glycémie est à 30 mg %, l'alcoolémie à 0,96 g/l.

Réveil immédiat par injection de 20 cc de glucosé hyper à 30 %.

MAUGARD ajoute deux nouveaux cas dans sa thèse de 1963 :

La première malade, éthylique chronique, est hospitalisée en 1957 et 1961 pour deux comas hypoglycémiques. Un an plus tard, tableau de cirrhose décompensée et décès.

Le second malade est un épileptique, très imprégné, plusieurs fois désintoxiqué. Après ingestion à jeun d'un litre de bière environ, coma profond sans convulsions. La glycémie est à 45 mg %.

Par la suite, plusieurs malaises dans les mêmes circonstances, sans chute importante de la glycémie, et nouveau coma un an plus tard.

En 1964, 1 observation de MARKS et MEDD en Angleterre (coma avec rechutes successives dans les premiers jours chez un éthylique de 35 ans); aux Etats-Unis, celle de GUMPEL et KAUFMAN (un Noir de 47 ans éthylique connu trouvé comateux dans sa chambre; glycémie à 12 mg %; réveil après sérum glucosé); et de KAHIL et Coll. (épisodes multiples d'hypoglycémie chez une femme noire, grande éthylique - diagnostic erroné d'adénome langerhansien).

Plus récemment (1966), HAZARD et DOMART en ont publié deux observations (deux femmes, éthyliques chroniques, trouvées dans le coma au lendemain d'un excès alcoolique); et DEPARIS et Coll. deux autres, chez des éthyliques chroniques toujours, dont un gastrectomisé (une évolution favorable, malgré l'absence de glycogène hépatique à la PBF; une évolution mortelle).

Au total, plus d'une centaine d'observations existent sur ce sujet, ce qui d'ailleurs ne donne pas une idée réelle de la fréquence de cette hypoglycémie, souvent méconnue.

*
* *

CHAPITRE II - MATERIEL D'ETUDE : ONZE OBSERVATIONS PERSONNELLES D'HYPOGLYCEMIE POST ALCOOLIQUE

Grâce à l'extrême obligeance de nos Maîtres :
le Pr. H. BOUR (Chaire de Nutrition Humaine, Hôtel-Dieu, Paris)
le Pr Ch. DEBRAY (Chaire d'Hydrologie, Hôpital Bichat, Paris)
le Dr J. FACQUET (Service de Cardiologie, Hôpital Tenon, Paris),

nous avons pu rassembler en deux ans, onze observations d'hypoglycémie alcoolique.

Nous avons personnellement suivi neuf de ces patients.

En raison des difficultés matérielles et du manque de coopération de quelques malades, certains dosages humoraux (en particulier les études de la glycorégulation et de l'éthyloxydation) n'ont pu être obtenus dans tous les cas.

Une ponction biopsie hépatique a été faite dans trois cas, mais malheureusement en dehors du coma.

Au point de vue des méthodes de dosage :

La glycémie a été dosée à l'auto-analyseur Technicon (normale entre 80 et 100 mg %)

L'alcoolémie par la méthode de NICLOUX-LE BRETON

L'acide lactique et l'acide pyruvique par la méthode enzymatique (trousse BOEHRINGER).

Acide pyruvique : $5,3 < N < 5,6$ mg/l

Acide lactique : $80 < N < 160$ mg/l.

OBSERVATION N° 1 (Tableau I)

M. LEM... Adolphe, 59 ans, éthylique, sans domicile, est très dénutri (43 kgs, 1m 65) est admis le 30-3-63, après avoir passé une partie de la nuit à la belle étoile "à cuver son vin". Il est conscient, mais un peu obnubilé. La tension artérielle est basse : 8-6, la température à 36°5.

Deux heures plus tard, il sombre dans le coma, avec crises convulsives, hypertonie des membres inférieurs, Babinski bilatéral.

Il n'existe pas de signes neurologiques en foyer. La glycémie est à 10 mg %. Avant même ce résultat, injection IV de 40 cc Glucosé à 30 % sans effet.

PL : liquide clair; 0,2 éléments/mm3; Albumine : 0,30; Sucre :0,10; Chlorures : 7,52 g/l.

Le coma se prolonge malgré les perfusions de Glucose (2 l à 30 %) et l'injection répétée de GLUCAGON (5 mg).

La glycémie oscille pendant 48 heures entre 0,50 et 1,80.

Par des papiers trouvés sur le malade, on apprend qu'il a subi de multiples hospitalisations (bronchite; anémie et dumping syndrome, suite d'une gastrectomie) mais les glycémies étaient toujours normales.

Retour de la conscience progressivement au cours du 2ème mois, mais il reste d'importants troubles moteurs.

La glycémie est maintenue d'abord par perfusions veineuses, puis par alimentation par sonde.

Au début du 3ème mois, nouvel épisode hypoglycémique très bref (20 mg %) à la suite d'une anorexie de 24 heures, réagissant bien u Glucagon. Une exploration du métabolisme glucidique à la fin du 3ème mois donne les résultats suivants (Fig. 1) :

- Hyper G per os du 24-5-63 (52 g) : 1,04 - 1,44 - 1,76 - 1,92 - 1,62 - 0,96 (3ème heure).
- Hyper G I.V. du 18-6-63 (17 g) : 1,09 - 2,45 - 2,37 - 2,18 - 1,81 - 1,72 - coefficient d'assimilation glucidique à 0,70.
- Test au Glucagon du 3-6-63 (1 mg IV) : 1,20 - 1,34 - 1,38 - 1,48 - 1,36 (1ère heure).
- Test au Dolipol du 12-6-63 (1 g IV) : 0,94 - 0,77 - 0,54 - 0,57 - 0,56 - 0,71 - 0,77 (3ème heure).

D'autre part, à part des protides à 62 g avec 24 g de Sérine et un cholestérol total à 1,40, les tests hépatiques sont normaux. 17 Cétostéroïdes : 6,70 mg/24 h. 17 OH : 6,40 mg/24 h.

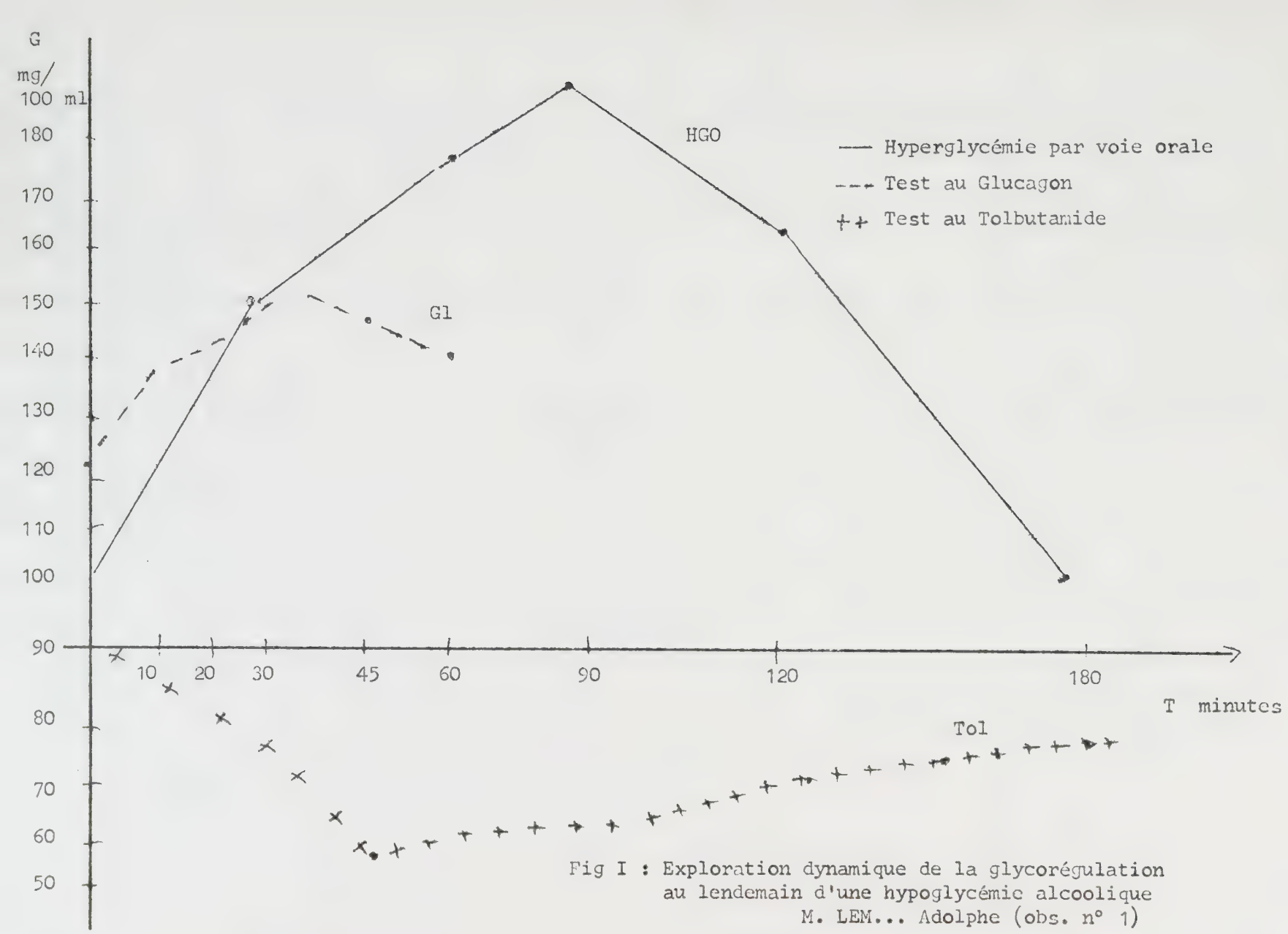


Fig I : Exploration dynamique de la glycorégulation
au lendemain d'une hypoglycémie alcoolique
M. LEM... Adolphe (obs. n° 1)

N O M	AGE	Durée du jeûne	Quantité alcool ingéréds les 24 h g/kg	ETAT DE LA CONSCIENCE	GLYCEMIE mg/100 ml	ALCOOLEMIE g éthanol %/ml	Acide pyruvique mg/l	Acide lactique mg/l	EVOLUTION
LEM... (H) (1)	59	24h		Coma profond	10	- -	- -	- -	Décès
DEK... (H) (2)	28	24h	3 g/kg	Coma vigil	40	1.031	3,2	282	Favorable
RI... (H) (3)	30	18h	2 g/kg	Perte de connaissance transitoire	60	3.932	4,45	280	Favorable
BAR... (F) (4)	61	24h	2 g/kg	Coma vigil	30	2.327	3,3	276	Favorable
COLL... (H) (5)	56	12h	1,50 g/kg	Perte de connaissance transitoire	40	1.400	4,5	268	Favorable
PAC... (H) (6)	53	24h	2,50 g/kg	Coma vigil	45	2.400	4,8	217	Favorable

TABLEAU I - SIX HYPOGLYCEMIES POST-ALCOOLIQUES

Alors que la rééducation se poursuivait favorablement, le malade meurt six mois après l'accident initial à la suite d'une bronchopneumopathie aiguë. L'autopsie n'a pas montré de tumeur hépatique ou rétropéritonéale. L'hypophyse et les surrénales étaient normales. Macroscopiquement, le pancréas est normal. Un début d'autolyse au niveau du pancréas rend l'examen histologique incomplet.

En résumé : chez un grand éthylique, ancien gastrectomisé, très dénutri, coma hypoglycémique post alcoolique, avec rechutes successives, aboutissant à un état proche de la décérébration. Décès par infection intercurrente.

*
* *

OBSERVATION N° 2 - (Tableau I)

M. DEK... Roger, 28 ans, est amené par police secours dans la soirée du 31-1-65 pour malaise sur la voie publique en rapport avec une intoxication éthylique aiguë manifeste. Aux dires des témoins, il aurait été couvert de sueurs, puis très pâle avant de perdre connaissance.

A l'admission, sujet très somnolent, mais répondant aux incitations.
Hypotonie musculaire marquée.
Les ROT sont faibles, mais retrouvés aux 4 membres.
Il n'existe pas de signe de Babinski.
La température est à 37°. Le coeur est régulier, à 60. TA= 12/8.
Pas de troubles respiratoires. L'haleine est fortement chargée en fin. L'injection intraveineuse de 40 cc de Glucosé à 30 % amène une récupération rapide de la conscience.

La glycémie faite dès l'entrée était à 40 mg % (méthode de Hoffman-autotechnicon). Pour les autres dosages, se reporter au tableau.

L'interrogatoire apprend qu'il s'agit d'un éthylique chronique (plus d'un litre de vin par jour depuis l'âge de 16 ans), plusieurs fois désintoxiqué.

Le jour de l'accident, ingestion de 2 l de vin à 11° et de plusieurs verres de rhum. Le patient n'a rien pris depuis 24 heures.

Pour des raisons économiques d'ailleurs, l'alimentation est restreinte et déséquilibrée. Poids : 50 kg 800 pour 1 m 72.

Examen somatique normal (pas de gros foie).

Le lendemain, la conscience est tout-à-fait normale.

Glycémie à jeun : 96 mg %-100 mg les jours suivants.

En essayant de bien faire préciser les antécédents, on apprend l'existence de fréquents malaises sans perte de connaissance, après des excès analogues.

Le patient a signé sa pancarte au bout de 48 heures d'hospitalisation.

Seul un complet hépatique a pu être pratiqué avant la sortie : Cholestérol total : 1,75 g/l; Bilirubine : 9 mg/l; Protides totaux : 78 g/l; Sérine : 39 g; pas de blocs β-γ; épreuves de floculation normales.

Au total : chez un grand éthylique de 28 ans, état stuporeux après ingestion de forte quantité de vin et d'alcool; aucune alimentation depuis 24 heures. Glycémie à 40 mg %. Evolution favorable. Pas d'exploration de la glycorégulation.

*
* *

OBSERVATION N° 3 (Tableau I)

M. RI... André, 30 ans, débardeur aux Halles, est amené par police secours, vers 10 heures du matin le 6-3-65 pour une perte de connaissance qui a été brève (inférieure à 15 mn).

Le malade est un peu obnubilé, mais répond aux questions.

Il avait pris normalement son poste la veille vers 23 heures, mais sans dîner. Jusqu'au matin suivant, il a bu environ 1,5 l de vin à 11°, sa ration habituelle, et pour tout repas il a croqué une pomme et quelques morceaux de sucre.

La ration alimentaire de ce patient est très déséquilibrée, surtout à base de sucre.

Vers 9 heures il a été pris d'un grand vertige, avec éblouissement, sans sueurs, mais avec sensation marquée de fringale.

Il a eu le temps de porter un morceau se sucre à sa bouche avant de s'écrouler. Ceci explique la glycémie à 60 mg % à l'admission. L'alcoolémie est à 3,9 g/l. L'examen neurologique est normal. Température 36°5. Pouls 88, régulier. TA = 10,5/6. Abdomen souple. Pas de CVC. Le foie déborde de 4 cm le rebord costal : ferme, régulier, un peu sensible.

Ce malade va subir dans la même journée un test à l'alcool, qui sera étudié plus loin (chapitre V).

L'évolution ultérieure est favorable. Glycémies à jeun supérieures ou égale à 100 mg.

Les examens complémentaires ont montré : une névrite optique débutante d'une part, et à la ponction biopsie pratiquée le 20-3-65 (soit 2 semaines après l'admission), une stéatose hépatique modérée. D'ailleurs la BSP est retenue : 32 % à la 45ème mn.

L'hyperglycémie provoquée orale sur 3 heures (50 g) du 15-3-66 : 0,95 - 1,40 - 1,60 - 1,30 - 0,85 - 0,90 (3ème heure). (Fig. II).

L'insuline plasmatique a été dosée dans ces divers échantillons (Dr G. ROSSELIN) : elle était indécelable par la méthode radio immunologique sauf à la 1ère heure (supérieure à 25 micro-unités par ml).

Test au Tolbutamide du 17-3-66 : 0,96 - 0,72 - 0,68 - 0,80 - 0,90 (2ème heure.

*
* *

OBSERVATION N° 4 (Tableau I)

Mme BAR... Laurence, 61 ans, est une habituée du service porte de l'Hôtel Dieu. Sans domicile fixe, cette ancienne femme de ménage est fréquemment amenée par les agents pour "malaise sur la voie publique". En fait, à chaque fois, état d'ivresse patent.

La glycémie n'a jamais été dosée.

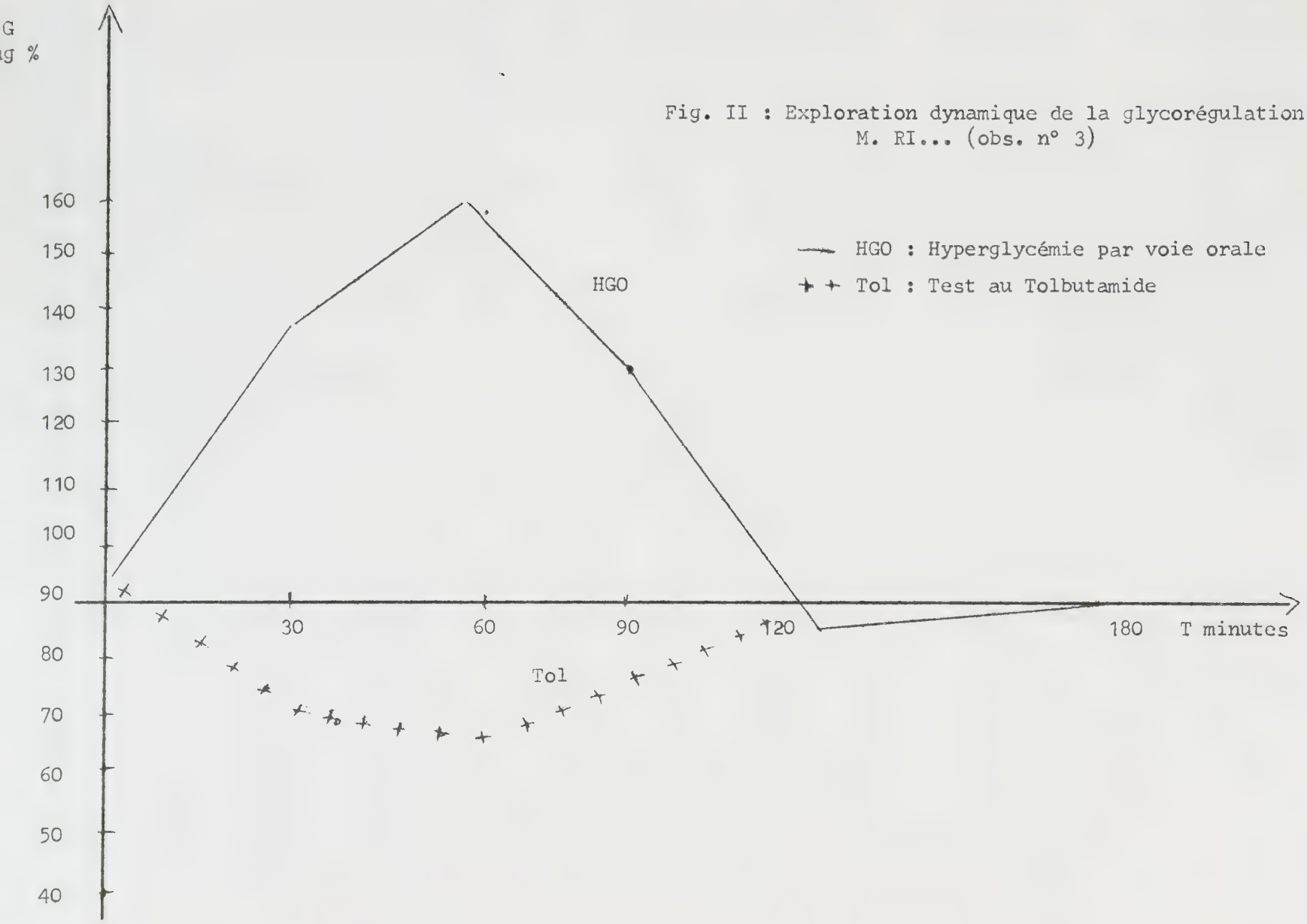


Fig. II : Exploration dynamique de la glycorégulation
M. RI... (obs. n° 3)

Nous la voyons à l'occasion d'un de ces épisodes, le 19-2-65 dans l'après-midi. La conscience est perturbée, avec agitation importante. Hypotonie musculaire marquée, avec abolition des réflexes ostéo-tendineux aux membres inférieurs. Les réflexes cutanés plantaires sont en flexion.

A l'examen clinique, on ne trouve qu'une hépatomégalie notable.

Pas de sueurs, pas d'hypothermie. TA à 19/11.

L'injection test de 40 cc de sérum glucosé à 30 % entraîne une amélioration rapide de la conscience, mais il persiste pendant 24 heures une amnésie des faits récents, avec une certaine désorientation temporo-spatiale. La glycémie à l'admission était à 30 mg % (Technicon). Le lendemain elle est à 135 mg %. L'alcoolémie dosée à l'entrée : 2,3 g/l.

L'interrogatoire est difficile, mais il semble que le dernier repas remonte à plus de 24 heures. Dans cet intervalle, plus de 1500 cm3 de vin ont été consommés.

Une fois de plus, les examens complémentaires ont été refusés, et la patiente est sortie sur sa demande.

En résumé : chez une grande éthylique, SDF, coma vigil résolutif. Glycémie à 30 mg %.

*
* *

OBSERVATION N° 5 - (Tableau I)

M. COLL... Gaston, 56 ans, est amené par police secours le 23-2-65 vers 18 heures. En sortant de son travail, il a trébuché sur un obstacle : chute, suivie d'une perte de connaissance de courte durée.

Il n'y a pas eu de morsure de la langue, ni de perte des urines.

L'odeur de l'haleine par contre oriente d'emblée vers une intoxication éthylique, d'ailleurs confirmée par un camarade de travail.

Le patient confirmera avoir bu ce jour, comme tous les jours, 2 litres de vin à 10° et 2 litres de bière.

Le dernier repas remonte au petit déjeûner. Ce patient ne fait que deux repas par jour : à base de farineux surtout, rarement de viande.

N O M	AGE	Durée du jeûne latence	Quantité alcool ingérés les 24 h g/kg	ETAT DE LA CONSCIENCE	Glycémie mg %	Alcoolémie g éthanol/ml	Acide pyruvique	Acide lactique	EVOLUTION
JAN... (F) (7)	50	48h 15h	1,50	Coma	55	-	-	-	Favorable
MEN... (H) (8)	42	48h -	2,50	Coma profond	12	-	-	-	Fav. immédiat Décès par Osler
DES... (H) (9)	26	- -	3	Torpeur sans vrai coma	65	-	-	-	Favorable
COQ... (H) (10)	51	- -	3	Perte de connaissance	60	-	-	-	Favorable
BAR... (H) (11)	36	- -	-	Coma vigil	60	-	-	-	Favorable

TABLEAU II - CINQ AUTRES OBSERVATIONS D'HYPOGLYCEMIE ALCOOLIQUE

L'examen neurologique est normal : les ROT sont vifs aux quatre membres. La température est à 37°. La TA à 16/9.

L'évolution est favorable : la simple alimentation corrigeant l'hypoglycémie (40 mg % à l'entrée). Les glycémies à jeun sont d'ailleurs normales. L'alcoolémie était à 1,40 g/l.

La BSP est retenue : 17 % à la 45ème minute.

En résumé : perte de connaissance transitoire paraissant secondaire à un traumatisme, mais en réalité en rapport avec une hypoglycémie alcoolique.

*
* *

OBSERVATION N° 6 (Tableau I)

M. PAC... Jean, 53 ans, est amené le 19-2-65 à l'Hôtel Dieu vers 16 heures, dans un état d'ébriété manifeste. Impossibilité de se tenir debout; alternance de somnolence et d'agitation; délire incohérent.

Hypertonie des extrémités avec ROT vifs. Pas de Babinski. Température basse (36°5). Ici encore, il s'agit d'un habitué de la consultation, souvent sans travail et sans domicile. On apprendra le lendemain qu'il n'a rien mangé depuis l'avant-veille au soir, et qu'il a bu 2 litres de vin dans la journée.

Il s'agit d'un patient très dénutri (48 kg pour 1 m 72), porteur d'un gros foie. La seule réalimentation a normalisé la glycémie (à l'entrée : 45 mg %). Alcoolémie à 2,40 g/l.

Mais le sevrage a entraîné l'apparition d'un délirium, qui nous a obligé à transférer ce patient dans le service d'isolement d'un autre hôpital.

En résumé : hypoglycémie peu sévère chez un grand dénutri, éthylique invétéré. Délirium secondaire dû au sevrage.

*
* *

OBSERVATION N° 7 (Tableau II)

Mme JAN... Marie, 50 ans, concierge, est adressée dans le service le 27-10-63 pour un épisode infectieux broncho-pulmonaire.

A son arrivée dans la salle vers 18 heures, elle perd brutalement connaissance. La malade se rappellera très bien par la suite les démarches administratives ayant précédé son admission.

L'infirmière de garde, très avertie, pense à la possibilité d'une hypoglycémie, et après avoir fait un prélèvement, injecte une ampoule de glucosé à 30 %. Le réveil est immédiat. La glycémie était à 55 mg %.

On apprendra qu'en raison de son état, Mme JAN... ne s'était pas alimentée depuis 48 heures, mais avait continué à boire son litre de vin quotidien. Cette femme au faciès évocateur, trémulante et logorrhéique, est très maigre : 50 kg pour 1 m 70.

Il existe un très gros foie, avec une circulation veineuse collatérale abdominale.

Les explorations de la glycorégulation montrent (fig. III) :
- HGO le 2.12.63 : 0,90 - 1,40 - 0,90 - 0,55 - 0,65 (2ème heure)
- Tolbutamide I.V. le 3.12.63 : 0,80 - 0,60 - 0,35 - 0,35 (90ème minute)
- Tolbutamide I.V. le 12.12.63 : 0,85 - 0,65 - 0,35 - 0,30 - 0,45 - 0,60 - 0,65 - 0,70 (180ème minute).
- Glucagon I.M. le 14.12.63 : 0,95 - 1,05 - 0,80 - 0,80 - 0,80 (60ème minute)
- Test à la L. Leucine le 14.12.63 : 1,05 - 0,70 - 0,70 - 0,80 (90ème minute).

L'évolution de l'épisode infectieux sera favorable, mais l'intoxication va se poursuivre.

Cette malade va refaire un 2ème séjour dans le service fin 1964 pour un épisode délirant secondaire à une fracture de la rotule. La glycémie était normale.

3ème séjour en mai 1965 pour une tuberculose pulmonaire.

Les glycémies à jeun demeurent normales.

Test au Tolbutamide I.V. (16-5-65) : 0,85 - 0,70 - 0,50 - 0,44 - 0,36 - 0,52 - 0,72 (180ème minute).

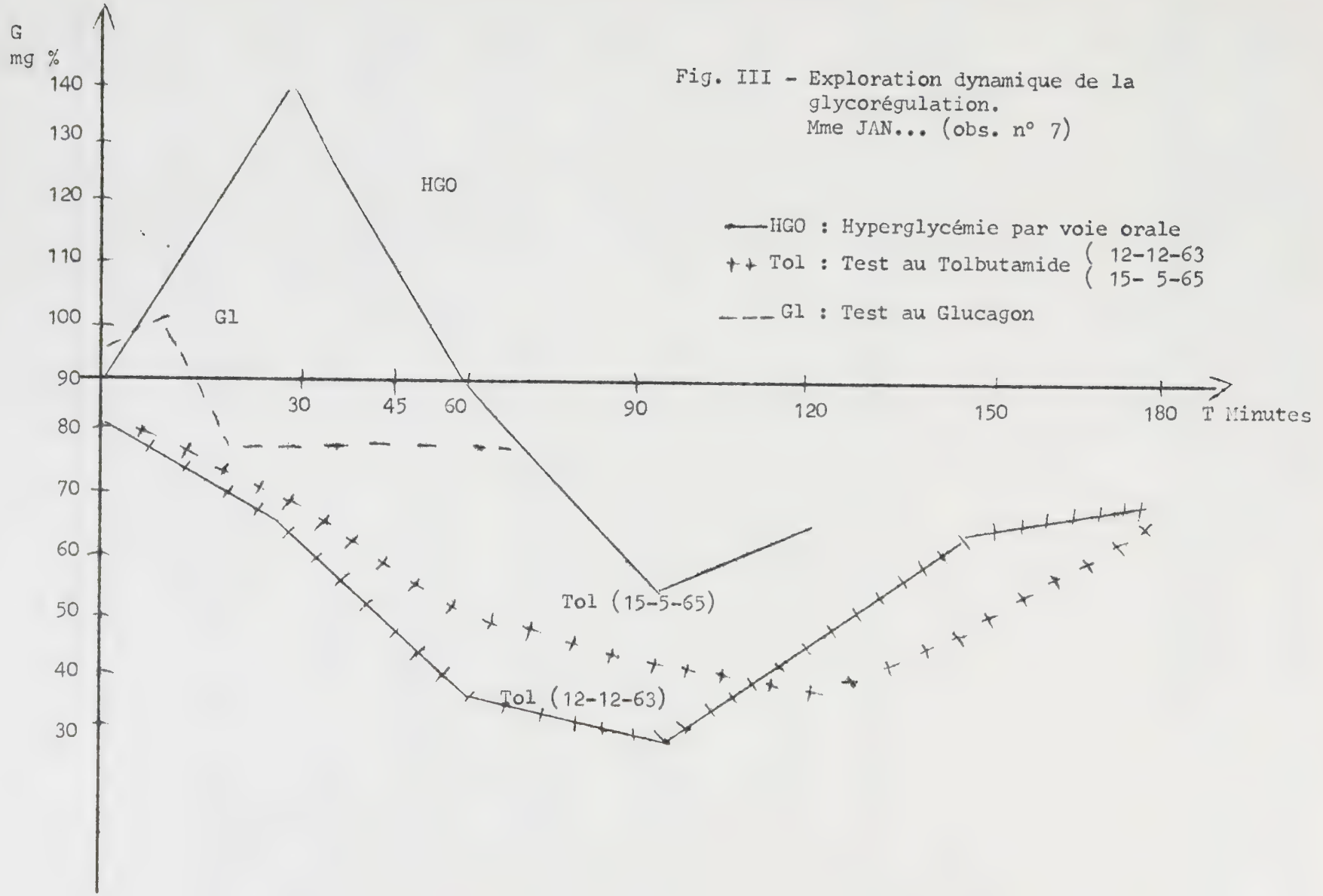


Fig. III - Exploration dynamique de la glycorégulation.
Mme JAN... (obs. n° 7)

A cette occasion, un test à l'alcool a été pratiqué. Nous en verrons plus loin le résultat (chapitre VI).

En résumé : perte de connaissance avec chute modérée de la glycémie chez une grande éthylique, dénutrie. Pas de récidive.

*
* *

OBSERVATION N° 8 (Tableau II)

Nous devons à l'obligeance du Dr FACQUET (Centre de Cardiologie - Hôpital Tenon, Paris) la communication de ce dossier.

M. MEN... Georges, 42 ans, est un grand éthylique (2 litres de vin par jour). Grippé depuis 2-3 semaines, il quitte à peine la chambre d'hôtel misérable où il vit. Il ne s'alimente pratiquement pas.

Le 21 novembre 1965, malaise sur la voie publique, suivi de coma.

A l'examen vers 20 heures, coma profond, calme; ROT abolis. Signe de Babinski bilatéral.

Les extrémités sont refroidies. Température : 37°. Coeur : 120 régulier. TA = 12/7. Une glycémie est systématiquement faite : 12 mg %. La réserve alcaline est à 10 mEq/l.

Le retour complet de la conscience est lent à se produite : le malade reçoit au total 100 ml de sérum glucosé hypertonique à 30 % et un litre de sérum glucosé isotonique à 50 ‰.

Le lendemain, alors que la perfusion continue, les glycémies sont à 155 mg % puis 240 mg %.

Le patient est tout-à-fait réveillé, et commence à s'alimenter.

L'examen montre l'existence d'un gros foie ferme, mesurant 18 cm sur la ligne mamelonnaire.

D'autre part, à l'auscultation du coeur, il existe un bruit de galop et un souffle systolique assez intense, mésocardiaque.

Les jours suivants la température s'élève à 39° ; apparition d'oedèmes des membres inférieurs, d'une dyspnée de décubitus avec turgescence des jugulaires. L'existence d'un frottement péricardique, d'un gros coeur avec débord droit à la radio thoracique et de signes d'ischémie à l'EEG seraient en faveur d'une péricardite.

Durant cette évolution, les glycémies à jeun ont toutes été normales : 155 - 110 - 125 - 120 mg %.

Les tests hépatiques sont perturbés :

Cholestérol : 0, 80 - Protides totaux : 54 - Sérine : 21 - Globulines : 33. R = 0,65.

Thymol : 54 unités Vernes — Kunkel : 58

Prothrombine : 50 % — Bilirubine : 34 mg/l

SGOT : 150 U.F. — SGPT : 160 U.F.

Expl. endocriniennes : 17 céto : 0,75 mg/24 heures.

170 H : 3,55 mg/24 heures.

Le malade est décédé le 3-1-66 dans un tableau de défaillance cardiaque sévère. A l'autopsie :

- d'une part existence d'une endocardite maligne aiguë ulcéro-végétante sur les deux sigmoïdes aortiques; hypertrophie biventriculaire avec dilatation.
- D'autre part, foie muscade pesant 1720 g, siège de lésions de stase avec nécrose et hémorragie.

Il n'existait pas de tumeur pancréatique ou surrénalienne.

L'examen histologique n'a rien révélé d'anormal.

En résumé : à l'occasion de la constitution d'une endocardite maligne lente, apparemment primitive, épisode hypoglycémique contingent par intoxication éthylique aiguë.

*

* *

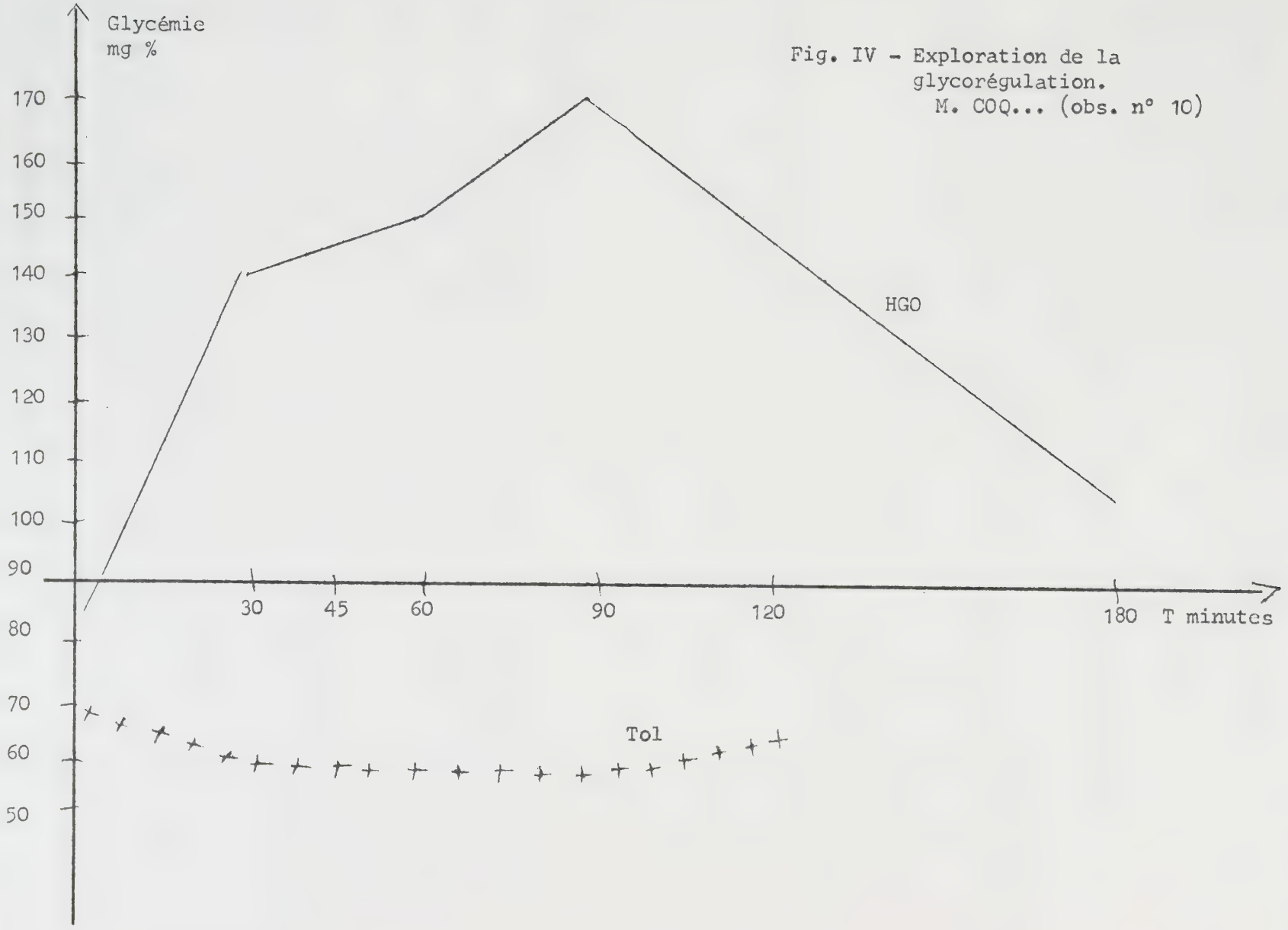


Fig. IV - Exploration de la glycorégulation.
M. COQ... (obs. n° 10)

Les trois dernières observations sont moins évocatrices, mais nous avons voulu les faire figurer ici à titre d'exemple des formes bénignes de l'hypoglycémie alcoolique, qui passent inaperçues sans contrôle biologique.

OBSERVATION N° 9 - (Tableau II)

M. DES... Roland, 26 ans, maçon, est un éthylique avéré (2 l de vin + 3-4 l de bière par jour).

Il est admis le 18-12-66 dans le service du Pr Ch. DEBRAY en état d'ivresse manifeste; mais en raison d'un certain degré de torpeur, nous demandons une glycémie : 65 mg %.

L'examen neurologique est négatif; il n'y a pas de sueurs.

Le réveil est spontané; le lendemain la glycémie est normale.

Une ponction biopsie hépatique pratiquée 24 heures après l'admission montre une charge glycogénique régulière et normale.

Il n'y a pas de stéatose (Dr Cl. MARCHE).

*
* *

OBSERVATION N° 10 (Tableau II)

M. COQ... Louis, 51 ans, contractuel de son état, est admis le 25-1-66 à la suite d'une perte de connaissance sur la voie publique.

Ici encore, l'éthylisme est patent (3 l de vin + 2 l de bière par jour) et l'odeur de l'haleine est évocatrice.

La conscience est normale, l'examen neurologique est négatif; la glycémie est à 60 mg %. Il persiste une certaine désorientation avec agitation jusqu'au lendemain.

Un cycle glycémique a été fait le surlendemain :
8 h : 1 g/l - 12 h : 1,20 - 14 h : 1 g - 17 h : 1,25 - 21 h : 1 g.
Hyperglycémie provoquée orale le 3-2-66 : 0,80 - 1,40 - 1,45 - 1,70 - 1,50 - 1,05 (3ème heure).
Test au Tolbutamide 1 g I.V. le 4-2-66 : 0,70 - 0,60 - 0,60 - 0,70 - 0,70 (2ème heure) (fig. IV).

La ponction biopsie du foie pratiquée tardivement le 4ème jour de l'hospitalisation montre une stéatose portant sur le 1/4 des cellules hépatiques, mais surtout la coloration par le carmin de BEST montre que le glycogène, qui existe en quantité assez importante, est irrégulièrement réparti à l'intérieur du parenchyme.

Ce ne sont pas les cellules stéatosiques qui sont dépourvues de glycogène, mais les cellules dont le cytoplasme est granuleux et non surchargé en graisse (Dr Cl. MARCHE).

Ce fait mérite d'être noté, car il peut avoir des implications sur le plan pathogénique.

*
* *

OBSERVATION N° 11 (Tableau II)

M. BAR... André, 36 ans, est adressé à l'hôpital Bichat le 27-2-66 pour un coma ayant fait suite à une ingestion massive de boissons alcoolisées. Il s'agit d'un coma vigil, avec hypertonie importante des membres inférieurs et hyper réflectivité tendineuse. Le reste de l'examen est normal.

Le réveil est rapide et spontané. La glycémie était à 60 mg %. La ponction biopsie hépatique faite dès le lendemain montre à peu près la même image que précédemment : la quantité de glycogène est plus faible, avec irrégularité de la répartition.

*
* *

Pour résumer ces trois cas, que nous avons recueillis dans le service du Pr Ch. DEBRAY, on peut dire qu'il s'agit à chaque fois d'altérations peu marquées de la conscience en rapport avec une intoxication éthylique importante, mais dépendant aussi d'une chute, d'ailleurs minime, de la glycémie.

*
* *

Au total, nos onze observations donnent un panorama assez complet des nombreux aspects que peut revêtir l'hypoglycémie post alcoolique de l'adulte, et qui rejoignent les descriptions des cas relevés dans la littérature.

De la forme grave où l'hypoglycémie se prolonge, et entraîne des lésions du système nerveux central aux formes bénignes où l'ébriété domine, en passant par les comas vigils ou spontanément résolutifs, autant de difficultés diagnostiques en perspective.

Peut-on alors dégager certains critères cliniques plus ou moins spécifiques qui permettent de s'orienter vers ce diagnostic ?

En nous appuyant à la fois sur les publications antérieures et notre propre expérience, nous allons esquisser dans le chapitre suivant une description clinique de l'hypoglycémie alcoolique.

*
* *

CHAPITRE III - ETUDE CLINIQUE DE L'HYPOGLYCEMIE POST-ALCOOLIQUE DE L'ADULTE

I - FREQUENCE

La fréquence de ces accidents paraît faible. FREINKEL donne le chiffre de 0,015 % des admissions du Boston City Hospital : 9 cas entre 1960 et 1962. A l'inverse, pour NEAME et JOUBERT, l'hypoglycémie post alcoolique est la cause la plus fréquente des hypoglycémies spontanées parmi les Noirs d'Afrique du Sud : 23 cas en une seule année.

Il est probable que si l'étude de la glycémie était systématique dans les suites d'une intoxication éthylique aiguë, les cas rapportés seraient encore plus nombreux.

Nous avons essayé de déterminer quelle pouvait être la fréquence réelle de cet accident.

Dans le service du Pr BOUR à l'Hôtel Dieu de Paris, un dosage de la glycémie a été pratiqué systématiquement dès leur admission chez tous les grands éthyliques, en état d'ivresse ou d'agitation psychomotrice.

En six mois, un prélèvement a été ainsi effectué chez 200 grands éthyliques. La glycémie était six fois inférieure à 50 mg %, soit dans 3 % des cas. Il n'en reste pas moins que cette proportion est faible si l'on tient compte de la fréquence de la dénutrition et de l'alcoolisme. Nous reverrons ce problème au chapitre de la pathogénie.

II - TERRAIN

Le terrain sur lequel survient cette hypoglycémie est très spécial.

Schématiquement il y a deux catégories de sujets :

a) les intoxiqués "sporadiques" : environ le quart des observations : buveurs intermittents ou "buveurs de week-end" comme dans les 11 observations de NEAME et JOUBERT.

Ce sont alors habituellement des adultes jeunes (1 garçon de 16 ans

dans l'observation de FREINKEL et ARKY) non dénutris (excepté les 11 observations déjà mentionnées). Il faut rattacher à ce cadre les intoxications accidentelles de l'enfant.

b) Les alcooliques chroniques sont de loin les plus nombreux.

- Intoxication égale ou supérieure à 5 ans dans les 2/3 des cas. Alcoolisme à base de whisky ou de gin (1 litre) souvent associé à la bière, dans les pays anglo-saxons; alcool de céréales ou de canne à sucre en Afrique; vin et rhum en France.

  Dans notre propre série, la consommation quotidienne atteignait en moyenne un litre et demi de vin à 10°-11°.

- Cette intoxication chronique est malgré tout bien tolérée.

  Discrétion de l'atteinte hépatique : clinique (foie palpable, jamais très augmenté de volume; biologique (BSP peu retenue ou normale à la 45ème minute); histologique (stéatose nette, mentionnée dans 20 obs.; sclérose débutante dans 5 obs.). Absence de manifestations digestives. Rareté de l'atteinte nerveuse (en tout une polynévrite, un syndrome de Korsakoff; et notre propre observation : M. RI..., n° 3, atteint d'une névrite optique rétrobulbaire).

- A cet éthylisme s'associe une dénutrition marquée.

  Ces patients appartiennent pour la plupart à des classes sociales défavorisées et pour des raisons économiques réduisent leur alimentation, et surtout la déséquilibrent.

  Ainsi nos malades vivaient avec un régime quotidien d'environ 1.000 calories comportant à peine 0,75 g de protides par kg de poids, les glucides formant la base de l'alimentation.

  Ce même fait est souligné par NEAME et JOUBERT : d'ailleurs 5 de leurs patients étaient atteints de pellagre.

  La dénutrition peut être encore aggravée par une gastrectomie comme dans l'observation de FREDERICKS-LAZOR, celle de DEPARIS et Coll., et notre première observation.

- Ces deux facteurs, éthylisme et dénutrition, subissent à la veille de l'accident hypoglycémique, une exacerbation de sens inverse.

  Jeûne d'au moins 24 heures, pendant lesquelles la ration d'alcool double largement.

Ceci apparaît nettement dans les observations de FREINKEL et ARKY, FIELD et WILLIAMS, DEPARIS et Coll., et pratiquement dans toutes nos observations (en particulier dans l'obs. n° 7).

A l'inverse, il est des cas peu nombreux (en particulier celui rapporté par J.S. TAYLOR) où aucun excès de boisson, aucune restriction alimentaire anormale, n'expliquent la chute brutale de la glycémie. Ces malades sont pourtant des alcooliques.

Nous essaierons de comprendre au chapitre pathogénique ces accidents qui font partie des troubles de la glycorégulation chez l'éthylique chronique.

III - LES ANTECEDENTS

Avant de quitter complètement le chapitre du terrain, il faut souligner l'absence chez ces malades d'hérédité diabétique (sauf dans deux observations de FREINKEL et ARKY), et de façon générale l'absence de toute endocrinopathie. La grande majorité des sujets n'a jamais présenté d'épisode semblable. Il en est ainsi de toutes nos observations.

Les exceptions sont : l'observation de FIELD et WILLIAMS (un coma 10 ans, 6 ans et 1 an plus tôt); de FREDERICKS et LAZOR (un coma 7 ans, et 5 ans plus tôt); de MAUGARD (un coma en 1957 et 1961); de KAHIL (dans la même année : 4 épisodes neurologiques).

Dans ce cas d'ailleurs, le diagnostic d'adénome langerhansien a d'abord été soulevé.

Cependant, lorsqu'on interroge bien ces malades, il n'est pas rare de retrouver quelques manifestations assez évocatrices d'hypoglycémie, comme cette femme de l'observation de HAZARD et DOMART qui avait présenté deux ans plus tôt une lipothymie brève accompagnée de sueurs.

L'observation de MAUGARD est très évocatrice aussi : il s'agissait d'un garçon de salle qui arrivait à jeun dans son service, ayant déjà bu de la bière ou du vin. Un premier coma en 1961. Par la suite, à l'occasion d'un nouvel excès, survenue de crises sudorales avec bouffées de chaleur, crampes dans les mollets, sensation de jambes en coton. Deuxième coma en juillet 1962.

En octobre et novembre de la même année, 2 malaises au cours du travail, sans perte de connaissance. Les glycémies étaient à ce moment-là à 90 mg %. Nouveau coma en 1963.

Dans notre propre série, nous avons noté six fois l'existence de tels malaises après absorption d'alcool, surtout si cette absorption avait lieu à jeun. La lipothymie peut d'ailleurs précéder immédiatement le coma (obs. n° 3, M. RI...). Elle a la valeur d'un équivalent.

IV - DELAI D'APPARITION

La notion d'intervalle libre entre l'ingestion d'alcool et la survenue de l'hypoglycémie est non moins fondamentale, car elle est une preuve de l'origine métabolique de ce trouble.

Il est toujours difficile de faire préciser exactement le temps qui s'est écoulé entre l'ingestion d'alcool, le malaise éthylique et l'accident hypoglycémique. Le temps de latence est variable, mais relativement long : 3-12 heures d'après la littérature; 8 heures en moyenne d'après notre propre expérience. La transition entre l'état d'abrutissement de l'éthylisme aigu et le coma hypoglycémique peut être imperceptible.

Il en est ainsi du malade qui se couche et est retrouvé le lendemain dans le coma (plus de la moitié des cas).

Plus rarement, le patient se réveille, et se sentant un peu faible, va jusqu'à ingérer une nouvelle quantité d'alcool, avant de sombrer dans le coma (une des 9 observations de FREINKEL et ARKY).

Cette latence explique que dans la majorité des observations, le problème posé est celui d'un coma isolé.

L'éthylisme n'est pas toujours connu, ni toujours très évident, d'où l'importance du récit des témoins, des signes indirects (odeur de l'haleine ++), et surtout du dosage de l'alcoolémie (qui manque dans 3/4 des observations publiées).

Il est facile de comprendre la nécessité de la glycémie systématique à l'arrivée et du test thérapeutique.

V - MANIFESTATIONS CLINIQUES DE L'HYPOGLYCEMIE ALCOOLIQUE

Le tableau clinique est rarement univoque car il existe une intrication entre les signes de l'intoxication éthylique aiguë et ceux de l'hypoglycémie.

- Dans la majorité des cas, le patient est dans le coma : coma en général profond et calme.

- Dans environ 12 observations (une de BROWN et HARVEY, une de TUCKER et PORTER, 4 de BOTTURA et NEVES, 5 de NEAME et JOUBERT, une de MARKS et MEDD) il existait des convulsions ou un clonus des extrémités.

- Dans notre propre série, nous avons observé quatre fois (obs. n° 2, 4, 6, 11) une agitation importante, sans crises excito-motrices, rappelant le délirium tremens.

- L'hypertonie des extrémités avec hyperréflectivité existe dans 60 % des cas et serait plus suggestive que l'hypotonie musculaire avec abolition des réflexes ostéotendineux.

- Il est rarement fait mention d'un trismus (toutes les observations de BROWN et HARVEY, une de MAUGARD, une de DEPARIS et Coll., une de HAZARD et DOMART) qui est cependant très évocateur.

- Le signe de Babinski est présent dans 1/4 des cas. Mais il peut être unilatéral, ce qui peut orienter à tort vers une affection cérébrale en foyer, surtout s'il existe une hémiparésie ou une paralysie faciale, ou une déviation conjuguée des yeux comme chez 5 des malades de NEAME et JOUBERT.

- Les pupilles sont en position variable, assez souvent en myosis, avec conservation des réflexes photo-moteurs.

Des perturbations neuro-végétatives très particulières accompagnent le coma.L'hypothermie (36°, et même au-dessous, comme cette patiente de FREINKEL qui avait une température à 34°5 à l'admission) est assez fréquente, s'accompagnant d'un refroidissement des extrémités.

Il convient d'insister sur le ralentissement du pouls, ou du moins l'absence de tachycardie, allant de pair avec une tension artérielle normale ou abaissée, ce qui est en contradiction avec l'action hypertensive habituelle de l'alcool.

Il faut en rapprocher l'absence de sueurs, autre anomalie pratiquement constante (à l'exception de trois observations : NEVES, TAYLOR, KAHIL).

Nous reviendrons sur ces données fort intéressantes au chapitre pathogénique. Pour clore ce chapitre clinique, il faut souligner encore une fois l'absence de spécificité de toutes ces manifestations, qui ne prennent leur véritable relief que lorsque la notion d'excès alcoolique est certaine (odeur de l'haleine +++).

Le dosage de la glycémie devra donc être systématique, suivi de l'injection immédiate de sérum glucosé hypertonique à dose suffisante.

Avant d'étudier les conséquences biologiques de cette hypoglycémie, il reste à envisager :

VI - L'EVOLUTION IMMEDIATE

Schématiquement, quatre aspects évolutifs ont été décrits :

1°) Le retour spontané de la conscience : éventualité rare lorsque la glycémie est basse, mais pourtant signalée dans quelques observations (ainsi les 2 premières observations de BOTTURA et NEVES : récupération spontanée respectivement en 5 heures et 2 jours.)

Dans notre série, cette évolution spontanée s'est produite 5 fois, mais les glycémies étaient peu abaissées.

2°) Le réveil suivant l'injection intra-veineuse de sérum glucosé ou de Dextrose en solution hypertonique.

Eventualité la plus fréquente : 80 % des cas.

Sur 23 comas hypoglycémiques traités par la Dextrose, NEAME et JOUBERT notent 18 réveils immédiats (un seul décès secondaire chez un enfant); persistance des troubles mentaux pendant 24-48 heures chez 4 malades; un seul décès immédiat faute de soins.

Sur 6 sujets traités par le glucose, nous avons obtenu 5 succès immédiats. Il faut y ajouter le malade qui avait absorbé du sucre avant de perdre connaissance (observation n° 3).

3°) En l'absence de ce geste thérapeutique simple, le coma risque de se prolonger comme dans cette observation de MAUGARD (où cependant le sang avait été prélevé pour la glycémie, mais le résultat attendu pour commencer la réanimation).

Le décès est une éventualité rare, puisqu'elle n'est mentionnée que dans 5 % des cas de la littérature. Encore faut-il signaler que dans deux observations de BOTTURA et NEVES, l'injection intraveineuse d'insuline associée au sérum glucosé (traitement classique de l'intoxication éthylique aiguë) y est pour quelque chose.

Dans notre propre série de 11 malades, nous n'avons eu à déplorer qu'un seul décès, qui d'ailleurs n'a pas été immédiat (obs. n° 1). Ce cas mérite d'ailleurs de figurer au paragraphe suivant.

4°) La dernière éventualité est exceptionnelle (deux cas publiés à notre connaissance : un par MARKS et MEDD, et notre 2ère observation, M. LEM..)

Dans l'observation de MARKS, il s'agissait d'un éthylique chronique de 35 ans admis en état d'ivresse et présentant 30 heures plus tard une perte de connaissance avec crises excito-motrices. La glycémie était à 50 mg/100 ml. L'injection de glucose est suivie d'un retour immédiat, mais temporaire de la conscience.

Pendant 48 heures, le malade se retrouve périodiquement dans le coma, malgré l'administration continue de glucose en perfusion, puis en drip-feeding. La glycémie lors de ces épisodes était à 22 mg %.

Ce n'est qu'au 3ème jour que la conscience est redevenue normale, et que la glycémie s'est maintenue à un chiffre normal.

Rappelons que notre malade, M. LEM... a reçu dans les premiers jours des doses importantes de glucose (ainsi que de Glucagon) sans effets durables sur la glycémie qui oscillait entre 10 et 100 mg %.

Cette hypoglycémie prolongée a entraîné des lésions neurologiques importantes, expliquant l'état de décérébration et la prolongation du coma.

La patiente de KAHIL et Coll. n'appartient pas à ce groupe car s'il s'agissait bien de rechutes successives à court terme, chaque fois la perte de conscience et la chute de la glycémie suivaient un nouvel excès oenolique.

VII - L'EVOLUTION A LONG TERME

est caractérisée le plus souvent par l'absence de récidives.

La survenue d'un nouveau coma n'est notée que dans 5 % des observations. Le délai est variable : de quelques jours (KAHILL), à plusieurs mois (NEVES), voire à plusieurs années (4 ans dans une des observations de MAUGARD). Les circonstances demeurent les mêmes : jeûne prolongé et excès de boissons alcoolisées.

L'absence de rechute lorsque le sevrage est réel, l'apport alimentaire satisfaisant (comme notre malade Mme JAN..., obs. N° 7), est très caractéristique de cette hypoglycémie, et permet d'éliminer une cause organique, en particulier une tumeur sécrétante du pancréas (KAHIL).

*
* *

Avant de clore ce chapitre, il faut souligner encore une fois le caractère bénin de cette hypoglycémie post alcoolique lorsque le diagnostic en est précoce, et surtout insister sur le fait qu'il s'agit bien souvent d'un épisode unique, sans lendemain dans la vie du malade.

*
* *

CHAPITRE IV - E T U D E B I O L O G I Q U E

A) AU COURS DU COMA

I - La glycémie est franchement abaissée.

Malheureusement les méthodes de dosage diffèrent suivant les auteurs, et peu ont utilisé la glucose-oxydase. Toutes nos glycémies ont été dosées au Technicon (normale 80-95 mg %)

Les chiffres de la littérature sont tous au-dessous de 50 mg par ml, sauf dans de rares observations.

Ainsi le malade déjà cité de MARKS et MEDD (coma avec glycémie à 50 mg %); la 4ème et la 13ème observation de NEVES (coma avec respectivement 54 mg % et 65 mg %).

Notre 3ème malade, M. RI..., avait avalé un morceau de sucre avant de perdre connaissance, ce qui explique sans doute la glycémie à 60 mg %.

En comptant nos propres observations, on trouve :

- 17 glycémies entre 50 et 40 mg %
- 29 glycémies entre 40 et 30 mg %
- 36 glycémies entre 30 et 20 mg %
- 12 glycémies entre 20 et 10 mg %
- 1 glycémie au-dessous de 10 mg %.

II - Cette hypoglycémie s'accompagne d'une cétonurie franche dans plus de 70 % des cas, sans glycosurie.

III - L'ionogramme sanguin est en règle normal.

Une acidose métabolique, sans baisse du pH+, a été parfois signalée. Ainsi dans les observations récentes de HAZARD et DOMART (CO_3H = 9 et 18 mEq/l); et dans celle de DEPARIS et Coll. (CO_3H = 17,8 mEq/l). Nous l'avons noté chez un de nos malades (obs. n° 8 : CO_3H = 15 mEq).

IV - Cette acidose semble en rapport d'une part avec l'excès de corps cétonique dû au jeûne, et d'autre part avec une élévation de l'acide lactique, comme le montrent nos dosages (voir tableau I).

Les chiffres trouvés sont compris entre 200 et 280 mg/l alors que par la méthode enzymatique, la limite supérieure de la normale est de 160 mg %. La pyruvicémie n'était par contre abaissée que dans deux cas (obs. n° 2 et n° 4).

V - L'étude de l'alcoolémie présente un intérêt particulier.

De nombreux auteurs ont souligné le contraste entre l'importance de l'hypoglycémie et l'élévation modérée de l'alcool dans le sang. L'alcoolémie dans les séries de BOTTURA et NEVES variait entre 0,85 g et 1,97 g/l; le plus souvent aux alentours de 1 g par litre.

La malade de ROCHE et VEDRINE avait une alcoolémie à 0,96 g; le patient de DEPARIS : 0,64.

Sur cinq dosages auxquels nous avons pu procéder au total, nous obtenons des taux inférieurs à 1,5 g/l dans 2 cas, mais compris entre 2,3 et 4 g/l dans 3 cas (voir tableau I).

Dans la série de NEVES de 1950, il y avait aussi trois alcoolémies assez hautes (obs. n° 1 : 4,82 - obs. n° 6 : 2,35 - obs. n° 13 : 2,61).

De toute façon, il ne semble pas y avoir de parallélisme net entre les taux respectifs de la glycémie et de l'alcoolémie.

Ainsi, dans l'observation n° 1 de NEVES : glycémie = 22 mg %; alcoolémie = 4,82 g/l; alors que dans l'observation n° 4 : glycémie = 54 mg %; alcoolémie = 0,12 g/l.

Il faut retenir surtout que la concentration d'alcool dans le sang au moment de l'accident hypoglycémique est insuffisante pour entraîner à elle seule un trouble de la conscience.

B) EN DEHORS DU COMA

Les résultats varient selon les conditions dans lesquelles on procède à l'examen.

1°) Passé l'accident, la glycémie mesurée à jeun plusieurs jours de suite est toujours dans les limites de la normale.

2°) L'exploration du métabolisme glucidique : pour l'exploration dynamique il convient de mettre ces patients pendant au moins 48 h à des régimes riches et constants d'environ 2.300-2.600 calories par jour contenant 300-310 g d'hydrates de carbone, et 100-120 g de protéines.

Les résultats de l'hyperglycémie provoquée par voie orale sont hétérogènes. Schématiquement quatre types de courbes ont été décrites par les différents auteurs :

a) Courbe normale (c'est-à-dire flèche de 60 mg % au-dessus du taux initial au cours de la 1ère heure. Retour à la glycémie de base en 2 heures. Courte phase d'hypoglycémie modérée de 15-20 mg au-dessous de la glycémie de base. Absence de glycosurie pendant toute l'épreuve) : signalée 5 fois (BROWN et HARVEY 1 fois; FREINKEL 2 fois; FIELD et WILLIAMS 1 fois, avec courbe sur 6 heures; ROCHE et VEDRINE 1 fois).

b) Ascension normale de la courbe, mais réaction hypoglycémique secondaire importante : 1 fois (TUCKER et PORTER).

c) Courbe plate : 5 fois (3 fois par BROWN et HARVEY, dont une courbe avec réaction hypoglycémique secondaire; 1 fois par TUCKER et PORTER; 1 fois par MERLE).

d) Courbe diabétique : 15 fois (2 fois par BROWN et HARVEY; 1 fois par NEVES; 1 fois par TAYLOR; 7 fois par FREINKEL; 1 fois par KAHIL; 1 fois par GUMPEL; 2 fois par HAZARD et DOMART).

e) A part deux courbes typiques chez des gastrectomisés, avec flèche exagérée et précoce (DEPARIS et coll., FREDERICKS et LAZOR).

Retenons donc la fréquence relative, puisque cette épreuve d'hyperglycémie n'a pas été pratiquée chez tous les patients, de la courbe modérément ou franchement diabétique. Ceci s'explique par l'action du jeûne qui a tendance à "diabétiser" la courbe d'HGO, cet aspect pouvant persister tant que l'état nutritionnel n'est pas satisfaisant.

Nous n'avons pu pratiquer cette épreuve que dans 4 cas : une courbe est normale (obs. n° 3), deux sont de type diabétique (obs. n° 1 : M. LEM..., obs. n° 10 : M. COQ...); une se rapproche de la courbe de TUCKER et PORTER, avec ascension brève et hypoglycémie secondaire marquée (Mme JAN... obs. n° 7), d'ailleurs sans malaise.

FREINKEL et ARKY ont pratiqué cette épreuve non seulement de 3 à 8 jours après l'épisode hypoglycémique, mais à des intervalles réguliers de 1 à 6 mois chez six de leurs patients (qui avaient repris du poids entretemps).

Normalisation de 2 courbes, auparavant de type para-diabétique; les quatre autres courbes franchement diabétiques au départ, restent encore légèrement anormales, avec "Overshoot" de la courbe vers la 3ème-5ème heure, c'est-à-dire chute de la glycémie au-dessous de 50 mg %.

Aucun de ces patients n'avait de glycosurie.

Dans l'une des observations de MAUGARD, l'hyperglycémie provoquée faite à 4 ans d'intervalle, à l'occasion de deux épisodes hypoglycémiques, avait la même allure : onde hyperglycémique de type diabétique franc suivie d'une onde hypoglycémique tardive entre 2 h 30 et 3 h 30, très prolongée jusqu'à 4 h 30.

Chez notre malade, Mme JAN... (obs. n° 7), une nouvelle hyperglycémie provoquée pratiquée un an après l'épisode hypoglycémique, en dehors de toute récidive, montrait toujours une certaine tendance à l'hypoglycémie secondaire.

3°) L'hyperglycémie provoquée par voie veineuse n'a pas grand intérêt, sauf si elle est couplée à un dosage de l'insuline plasmatique.

Nous verrons au chapitre pathogénique que la réponse pancréatique est normale chez ces sujets.

4°) Le test à l'insuline exogène a été très souvent pratiqué.

Normalement, après 13 heures de jeûne, l'injection intraveineuse de 0,1 unités d'insuline par kg de poids entraîne une chute de la glycémie d'environ 50 % du taux initial, en 20-30 minutes. Retour à la normale en 60-90 minutes.

Dans 80 % des cas d'hypoglycémie alcoolique explorés, la chute de la glycémie est lente à se produire : le pic maximum se produit vers la 40ème-60ème minute, avec une chute de 33 % du taux initial. La remontée est lente, avec une glycémie encore basse à la 120ème minute.

Les 8 patients de FREINKEL et ARKY avaient ce type de courbe. BROWN et HARVEY, NEVES, MAUGARD, ROCHE et VEDRINE ont des cas semblables. Dans ce dernier cas d'ailleurs, la malade réagissait peu à 5 unités d'insuline (0,78 - 0,63 - 0,72 - 0,74 : 2ème heure).

L'injection de 10 unités entraîna une chute brutale de la glycémie à 0,39 g en 30 minutes avec malaise important, et nécessité d'injecter du glucose.

Les constatations de HAZARD et DOMART dans leurs deux observations sont très différentes : chute franche de la glycémie avec 4 unités d'insuline. Le taux atteint à la 30ème minute est respectivement de 20 mg % et 40 mg % en partant d'une glycémie normale.

La montée secondaire est lente, avec dans un cas un malaise intense à la 75ème minute qui oblige à arrêter l'épreuve.

Le malade de DEPARIS avait une réponse normale à l'insuline.

FREINKEL, comme pour l'épreuve d'hyperglycémie, a refait les tests chez quatre patients.

Une certaine résistance à l'insuline persistait, en dépit d'une alimentation normale, et de la prise de poids.

De l'insuline marquée a été injectée par FREINKEL. Le dosage par la méthode radio-immunologique a montré que la clearance de l'hormone était normale (taux inférieur à 10 micro-unités au bout de 45 minutes).

FREINKEL a noté d'autre part que l'injection d'insuline chez deux de ces matients ne s'accompagnait pas de tachycardie et d'élévation de la pression artérielle.

L'absence de ces deux manifestations a d'ailleurs déjà été soulignée au cours du coma hypoglycémique post-alcoolique.

5°) Le test au Tolbutamide

L'injection par voie intra-veineuse de 1 g de Tolbutamide (soit 10 ml de la solution à 10 %) a été pratiquée chez un certain nombre de malades. Rappelons que chez le sujet normal, la chute glycémique maxima est en moyenne de 40 mg % vers la 30ème minute, et le retour au taux initial survient vers la 90ème minute.

Trois types de courbe ont été décrits chez ces patients :
- réponse normale : FREDERICKS (1); MARKS (1); DEPARIS (1).
- réponse normale mais retardée (vers la 60ème minute), avec remontée lente et tardive de la glycémie (FREINKEL (9); HAZARD et DOMART (2).
- hypoglycémie importante et prolongée : 1 cas de KAHIL. Au bout de 80 minutes arrêt de l'épreuve car la malade se plaignait d'une douleur constrictive rétrosternale. On a noté à ce moment-là une hypoglycémie qui a réagi au glucose, et une tachycardie sinusale.

Ce test avait été pratiqué 16 jours après le coma hypoglycémique, alors que l'alimentation était adéquate.

Le diagnostic d'adénome langerhansien fut posé à tort. Laparotomie blanche.

Le test au Tolbutamide a été répété et est redevenu normal.

FREINKEL a procédé de même chez six de ses malades.

L'aspect de la courbe s'est normalisé chez 4 d'entre eux; le cinquième réagissait comme un diabétique; enfin chez le dernier, l'hypoglycémie était encore prolongée.

Nous avons pratiqué le test au Tolbutamide chez quatre de nos patients. Chez M. LEM... (obs. n° 1) on note bien ce décalage du pic de la courbe avec maxima à la 1ère heure, et remontée lente (77 mg % à la 3ème heure). La courbe était pratiquement normale chez M. RI... (obs. n° 3).

Par contre, les deux épreuves pratiquées à 8 jours d'intervalle chez Mme JAN... (obs. n° 7) montrent que l'hypoglycémie est retardée, mais importante (70 mg % à la 3ème heure). M. COQ... (obs. n° 10) par contre ne semble pas réagir du tout au produit : la courbe est linéaire.

6°) Chez 2 de leurs patients, FREINKEL et ARKY ont utilisé la L-Leucine, qui potentialise dans certains cas (enfants) la sécrétion des îlots de Langerhans.

Des doses orales de 150 mg/kg de L-Leucine n'ont pas entraîné de réduction appréciable du sucre sanguin. Nous avons enregistré les mêmes résultats (obs. n° 1 et n° 7).

7°) Le test au Glucagon a été pratiqué chez ces sujets dans le but de rechercher une anomalie du stockage du glycogène hépatique, ou de la glycogénolyse. Tous les auteurs ont pratiqué ce test à distance du coma, alors que l'alimentation était redevenue normale.

Chez tous les patients de FREINKEL et ARKY, l'injection intraveineuse d'1 mg de Glucagon pratiquée au 20ème jour après l'accident, entraîna une élévation de la glycémie de plus de 30 mg % à la 30ème minute, avec retour au taux initial à la 90ème minute, comme chez le sujet normal.

Résultats identiques dans les observations de MAUGARD, KAHIL, GUMPEL, DEPARIS et Coll.

Par contre, chez MARKS et dans une des observations de HAZARD et DOMART, l'hyperglycémie provoquée par le glucagon a été très faible (110 mg %) suivie d'une hypoglycémie à 65 mg %.

Nous avons pratiqué deux fois ce test : respectivement 3 mois et 1 mois après le coma :

- chez M. LEM... (obs. n° 1) : élévation lente maxima à la 90ème minute ((148 mg % pour une glycémie de départ de 120 mg %); et un certain plateau à partir de ce moment;
- chez Mme JAN... (obs. n° 7) : réponse peu importante, bien que l'alimentation soit redevenue normale.

Il faut surtout insister sur la valeur du test du Glucagon au moment du coma (comme dans notre première observation).

L'absence de remontée de la glycémie témoigne d'une absence de glycogène hépatique, rejoignant ainsi les constatations histologiques de NEAME et JOUBERT; NEVES; DEPARIS et Coll.

D'ailleurs avant l'ère du Glucagon, BROWN et HARVEY, TUCKER et PORTER, NEVES, ont utilisé l'Adrénaline dans le même but. Les courbes obtenues étaient en général plates.

8°) L'épreuve de tolérance au jeûne complète cette exploration de la glycorégulation.

Elle va permettre de savoir si un équilibre s'établit comme chez le sujet normal, entre la production et l'utilisation du glucose endogène. Les études les plus complètes sont dues à FREINKEL et ARKY. Sept de leurs patients ont été laissés 3 jours au jeûne absolu : six fois la glycémie est descendue au-dessous de 60 mg % à la 48ème heure; au-dessous de 55 mg % à la 60ème-72ème heure.

L'insulinémie a été dosée vers la fin du jeûne; elle était assez basse (11 micros unités/ml).

Un exercice musculaire (pédalage) pratiqué à la fin du jeûne n'entrainait pas de baisse supplémentaire de la glycémie, qui au contraire s'élevait alors de 10 mg % (ce qui suggère la persistance d'un peu de glycogène hépatique mobilisable), ou musculaire.

Durant le même jeûne de 72 heures chez 10 sujets normaux, la glycémie se maintient au-dessus de 60 mg %.

La malade de KAHIL, dont nous avons déjà parlé, avait au bout de 46 heures de jeûne une glycémie à 26 mg %, ce qui avec le test au Tolbutamide, fit poser le diagnostic d'adénome langerhansien.

Le patient de FIELD et WILLIAMS a par contre bien supporté cette épreuve. Un jeûne de 71 heures sans exercice n'a pas entraîné d'hypoglycémie (idem chez les témoins). L'injection d'1 mg de Glucagon était suivie d'une brusque montée de la glycémie.

Nous n'avons pu, pour des raisons d'organisation matérielle, pratiquer une telle épreuve chez nos malades. Mais nous avons un reflet de la sensibilité de ces sujets au jeûne dans presque toutes nos observations : l'épisode hypoglycémique du 3ème mois de M. LEI... (obs. n° 1), après une anorexie prolongée, a la même valeur.

*
* *

Avant de clore ce chapitre métabolique, il faut tenter de faire une synthèse des connaissances acquises.

Il semble exister chez la plupart des patients ayant fait une hypoglycémie induite par l'alcool, un trouble de l'homéostasie glucidique.

Ce sont les mécanismes de contre-régulation qui semblent être chaque fois défaillants : que ce soit au cours de l'hyperglycémie par surcharge orale, ou lors de l'hypoglycémie provoquée (Tolbutamide ou Insuline).

Pourtant il n'y a pas de déficit de la sécrétion pancréatique, et ces patients réagissent parfaitement à l'injection d'Epinéphrine (élévation de la glycémie et des acides gras libres, dans 2 observations de FREINKEL). La glycogénolyse ne semble être perturbée qu'au moment de l'épisode hypoglycémique, comme en témoigne le test au Glucagon.

Quant à l'action propre de l'alcool, nous l'envisagerons au chapitre pathogénique.

Mais soulignons tout de suite l'importance de l'épreuve d'alcoolémie provoquée chez tout sujet suspect d'avoir fait une hypoglycémie de ce genre.

*
* *

CHAPITRE V - PATHOGENIE DE L'HYPOGLYCEMIE POST-ALCOOLIQUE

Pendant longtemps la pathogénie de cette hypoglycémie est restée obscure. L'impossibilité de reproduire ces accidents tant chez l'animal que chez l'homme a été un obstacle majeur à la compréhension des mécanismes physio-pathologiques.

Il a donc fallu se contenter des données objectives fournies par la clinique et la biologie. A partir de ces données, un certain nombre de théories ont vu le jour.

Les progrès décisifs sont dûs aux remarquables travaux menés aux Etats-Unis par FREINKEL et ARKY d'une part, FIELD et Coll. d'autre part, qui ont réussi à obtenir une hypoglycémie après administration d'alcool.

Parallèlement, de nombreux auteurs, en particulier LIEBER, WESTERFELD, TREMOLIERES et Coll. ont apporté d'utiles précisions sur le métabolisme de l'alcool à l'intérieur de l'organisme.

Ces voies de recherche apparemment divergentes ont permis pourtant de mieux comprendre certains aspects de la pathogénie, et surtout d'orienter le sens des recherches futures.

*
* *

Avant d'envisager le rôle joué par l'alcool dans le déterminisme de ces accidents, il faut tenir compte aussi des autres facteurs possibles d'hypoglycémie.

A - LE ROLE DE LA DENUTRITION CHRONIQUE, AGGRAVEE PAR LE JEÛNE RECENT

doit être pris en considération.

L'épreuve de jeûne entraînait chez tous les malades de FREINKEL et ARKY une baisse de la glycémie au-dessous de 60 mg % à la 48ème heure.

La malade de KAHIL a très mal supporté cette épreuve (chute à 26 mg % à la 46ème heure).

Il en était de même dans notre première observation.

Il existe pourtant de nombreux arguments contre le rôle exclusif de la dénutrition chronique dans la genèse de cette hypoglycémie.

APFELBAUM a mesuré la glycémie des habitants du Ghetto de Varsovie, soumis à un régime de famine (moins de 800 calories par jour, 3 g de graisse, 20-30 g de protéines, d'origine entièrement végétale) : elle était en moyenne de 60 mg %; parfois 30 mg %.

Sur un groupe de 31 grands dénutris, TREMOLIERES et APFELBAUM n'ont noté d'autre part une glycémie inférieure à 80 mg % que chez 9 malades.

Dans notre propre série de 200 éthyliques, souvent dénutris, la glycémie était rarement inférieure à 85 mg %.

Cependant un état de jeûne prolongé sensibilise tout particulièrement un éthylique à l'hypoglycémie.

En premier lieu, du fait de la vacuité gastrique, l'absorption de l'alcool est plus rapide et le taux maximal de concentration dans le sang est atteint plus rapidement et avec un chiffre nettement supérieur à celui constaté après ingestion simultanée ou antérieure d'aliments.

D'autre part, la dénutrition a diminué les réserves glycogéniques du foie. L'absence de glycogène hépatique, à condition de faire la biopsie lors du coma et avant tout traitement, est une constatation de très grande importance. BOTTURA et NEVES le notent chez deux malades décédés. NEAME et JOUBERT sur 3 PBF faites à l'admission; une autre PBF faite après administration de Dextrose ne montrait que des dépôts minimes. De même, dans l'observation de DEPARIS, absence de glycogène hépatique lors du coma.

D'autre part, les expériences de MATUNAGA sur le lapin (1942) ont montré que la destruction préalable du glycogène hépatique, suivie de l'administration d'alcool, entraîne une hypoglycémie grave.

Par le biais du glycogène, on aborde ainsi le rôle joué par le foie.

B - ROLE DE L'ALTERATION HEPATIQUE ET TROUBLES DE LA GLYCOREGULATION DANS LES HEPATOPATHIES ALCOOLIQUES

Il était intéressant de se demander quel était l'état de la glycorégulation chez des éthyliques chroniques, en dehors d'une absorption accrue d'alcool.

1) LE COUNT et SINGER ont été les premiers à évoquer une hypoglycémie à l'occasion de mort subite chez des alcooliques porteurs d'un gros foie stéatosique. D'autres cas ont été rapportés par HILL et GRAHAM.

Le mécanisme envisagé est ici encore une disparition du glycogène du foie. Dans un travail paru en 1950, CACHERA et LAMOTTE, sur un total de 17 alcooliques non cirrhotiques, ont trouvé 12 fois une glycémie à jeun comprise entre 83 et 57 mg %.

Après injection d'adrénaline, ils notaient six fois une absence de toute hausse glycémique, ce qui témoigne d'un appauvrissement ou un défaut de mobilisation du glycogène hépatique.

L'absence d'élévation de la glycémie après injection de Glucagon au moment du coma a la même signification.

Pour HED, la stéatose hépatique entraîne un trouble du stockage du glycogène, d'où retard dans la glycogenèse et diminution de la glycogénolyse.

2) Les troubles glycémiques chez les éthyliques chroniques

Une étude d'ensemble de la glycémie à jeun faite par MAUGARD et MOLINIER chez 748 éthyliques chroniques, montre que la glycémie est normale dans 78 % des cas; il existe 5 % de glycémies basses (inférieures à 80 mg %); 7 % des glycémies élevées ($\geqslant$130 mg %).

Les perturbations les plus considérables de la glycorégulation correspondent aux lésions hépatiques les plus importantes (stéatoses avancées et surtout cirrhoses, avec seulement 59 % des glycémies normales).

L'hyperglycémie provoquée par voie orale est le plus souvent normale chez les malades les moins atteints sur le plan hépatique, alors que les courbes plates et les courbes diabétiques se voient chez les malades les plus atteints.

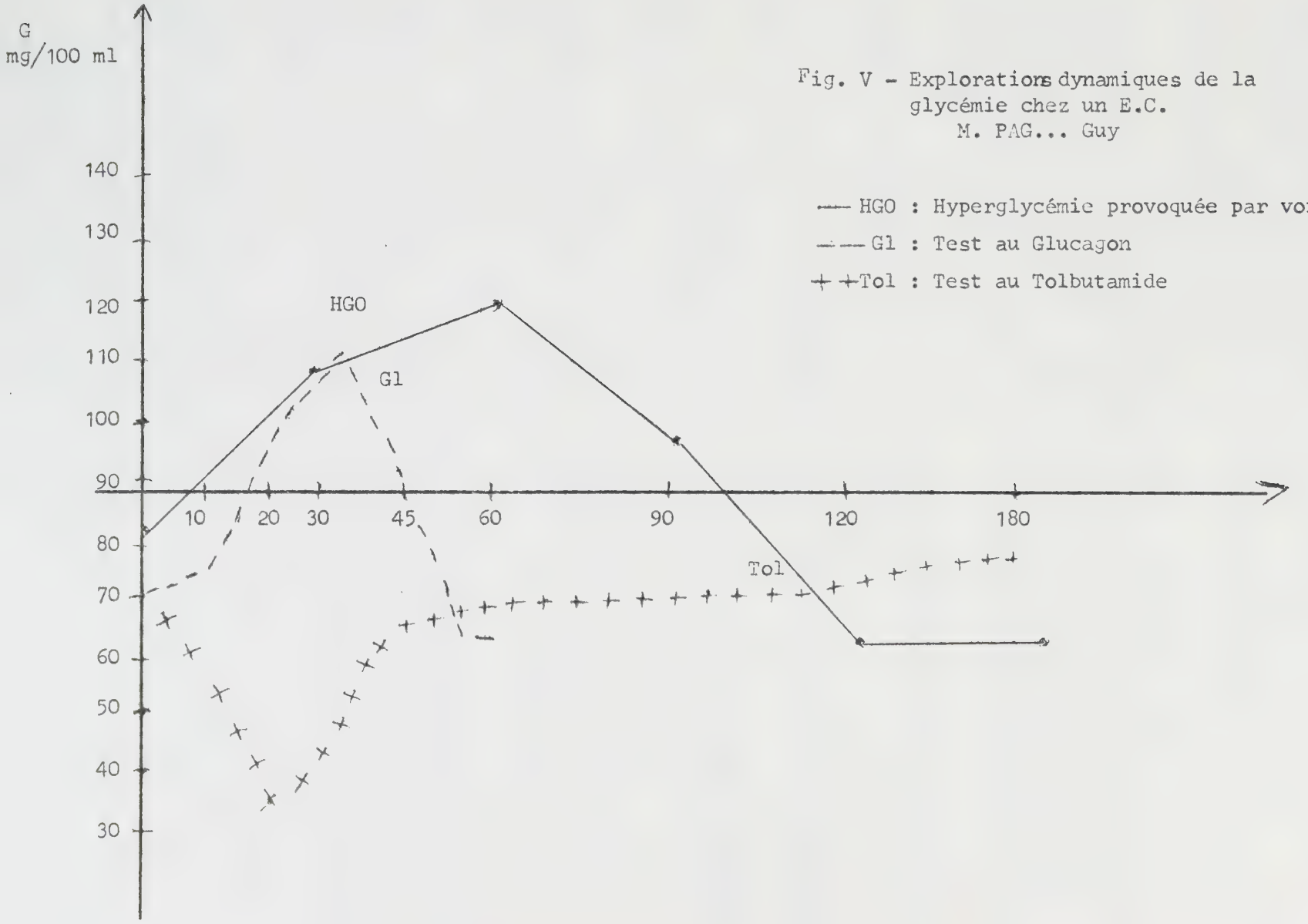


Fig. V - Explorations dynamiques de la glycémie chez un E.C.
M. PAG... Guy

—— HGO : Hyperglycémie provoquée par voie orale

— — — Gl : Test au Glucagon

+ + Tol : Test au Tolbutamide

Dans 34,7 % des cas, il existe une réaction hypoglycémique prononcée, secondaire à la surcharge en glucose per os. La fig. V en donne un exemple chez un de nos malades.

- HED signale aussi la fréquence d'une tendance hypoglycémique chez l'alcoolique chronique.

- Ces troubles de l'homéostasie glucidique pourraient expliquer les curieuses observations d'hypoglycémie spontanée chez des alcooliques chroniques. L'observation de J.S. TAYLOR est très caractéristique à cet égard. J.J. BERNIER en a rapporté récemment d'autres exemples. Cette hypoglycémie est d'ailleurs isolée : aucune poussée évolutive, aucune aggravation de l'état hépatique ne l'accompagnent.

- Pour LESTRADET il s'agit d'une véritable "insuffisance hépatique d'effort" par défaillance de la glycogénolyse.

L'image de "séquestration" du glycogène à l'intérieur de la cellule stéatosique que nous avons notée sur 2 PBF, est en accord avec cette théorie.

- Pour ALLEN et SELTZER, ce serait un symptôme précoce de diabète.

- Notons au passage que 7 sur 9 des patients de FREINKEL et ARKY avaient une courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabétique.

L'amélioration secondaire de ces courbes est peut-être due à l'apport normal de potassium dans l'alimentation (l'hypokaliémie jouant un rôle dans le diabète des cirrhotiques, pour l'Ecole de Bâle), mais aussi à une meilleure balance nutritionnelle.

- A notre avis, le groupe des hypoglycémies spontanées doit être séparé de l'hypoglycémie post-alcoolique. Car dans le premier cas, l'alcool ne joue qu'un rôle indirect, par l'intermédiaire des lésions hépatiques qu'il entraîne, alors que dans le second cas il s'agit d'une action métabolique directe comme nous le verrons plus loin.

D'ailleurs, les sujets du second groupe ont le plus souvent des fonctions hépatiques normales, la stéatose n'existant que dans moins d'un quart des cas, alors que dans le 1er groupe les lésions hépatiques sont constantes quoique d'importance variable.

C - EN PRESENCE DE TOUTE HYPOGLYCEMIE, LA POSSIBILITE D'UNE ENDOCRINOPATHIE DOIT ETRE EVOQUEE.

1) En particulier il faut se méfier d'un possible hyperinsulinisme.

- En fait les dosages de l'Insuline plasmatique au cours de l'hypoglycémie alcoolique expérimentale reproduite par FREINKEL et ARKY, montrent aux dilutions du 1/10ème, aucune insuline décelable par la méthode radio-immunologique; aux dilutions du 1/5ème, des taux inférieurs à 12 micro-unités par ml.

- Chez notre troisième patient, M. RI..., nous avons obtenu un résultat semblable, par un dosage pratiqué au cours même du coma (Dr G. ROSSELIN - Laboratoire du Pr DEROT).

- Par contre, l'administration de Glucose par voie veineuse lors de l'hypoglycémie expérimentale (FREINKEL et ARKY) produit une brusque élévation de l'Insulinémie, et une chute brutale des FFA.

Il en est ainsi chez les sujets témoins, perfusés avec du Sérum physiologique, et qui reçoivent du Glucose.

Donc les potentialités de mobilisation de l'Insuline pancréatique et la réponse du tissu adipeux à la perfusion de Glucose sont préservées au cours de l'hypoglycémie alcoolique.

- Il existe probablement chez certains de ces patients un retard de la sécrétion d'insuline.

Ainsi au cours de l'hyperglycémie par voie orale pratiquée chez notre 3ème malade, M. RI..., sur l'ensemble des prélèvements, l'insuline plasmatique n'était décelable par les méthodes actuelles qu'à la 60ème minute, tout en restant inférieure à 25 micro-unités par ml (Dr G. ROSSELIN).

En ce qui concerne la réponse du tissu adipeux, FREINKEL et ARKY ont dosé les FFA au cours des épreuves d'exploration du métabolisme hydrocarboné, chez leurs malades.

Il existe un certain retard dans la réponse des FFA, tant au cours de l'hyperglycémie que de l'hypoglycémie.

2) Le Glucagon administré durant l'hypoglycémie alcoolique, non seulement n'élève pas la glycémie, mais n'élève pas non plus l'Insuline plasmatique,

alors que chez un sujet normal l'Insulinémie augmente, en même temps d'ailleurs que la glycémie.

Il ne s'agit pas d'un blocage des actions hormonales du Glucagon par l'alcool, car lorsqu'on administre au préalable du Sérum glucosé, le Glucagon entraîne une élévation de la glycémie, et l'insuline plasmatique s'élève.

3) Une preuve supplémentaire de la diminution des mécanismes de contre-régulation au cours de cette hypoglycémie, est un certain défaut de réponse du système adrénergique.

Les arguments sont cliniques (absence de sueurs, de pâleur, de tachycardie, d'élévation de la tension artérielle lors du coma initial), et surtout biologiques:

La lenteur des mécanismes correcteurs lors de l'hypoglycémie à l'insuline et au tolbutamide, mais surtout le taux anormalement bas de l'acide vanilmandélique urinaire (1 mg/24 h au lieu de 4 mg, dans l'observation n° 1 de HAZARD et DOMART; 1,70 mg/24 h dans notre 5ème observation : M. COLL...). Dans la 2ème observation de HAZARD et DOMART, l'adrénaline et la noradrénaline ont été dosées dans les urines 24 heures avant et après l'épreuve à l'insuline. Les deux résultats sont identiques, ce qui permet de déduire qu'il n'y a pas eu de décharge adrénalique au cours de l'épreuve d'hypoglycémie provoquée.

- Pour éliminer une éventuelle absence de réactivité des tissus récepteurs à l'adrénaline, FREINKEL a injecté à deux de ses patients 0,01 ml par kg de poids d'une solution au millième d'épinéphrine, à distance de l'épisode hypoglycémique.

La glycémie s'est élevée normalement, ainsi que les FFA.

Ces sujets ont présenté une tachycardie et une élévation de la pression artérielle. On peut donc bien parler d'un défaut de réponse du système adrénergique à l'hypoglycémie chez ces malades.

4) Par contre la fonction cortico-surrénalienne est trouvée dans l'ensemble normale. Seule une diminution des 17 céto-stéroïdes est parfois notée.

5) La fonction thyroïdienne explorée chez 2 malades de FREINKEL apparaît aussi normale.

D - CERTAINS AUTEURS ONT EVOQUE LA POSSIBILITE D'UNE LESION HYPOTHALAMIQUE responsable de l'hypoglycémie.

- WEILL et GOROUBEN rapprochent ce tableau de celui réalisé après lésion des noyaux paraventriculaires et supra-optique qui donne une hypoglycémie avec hypersensibilité à l'insuline.

Ces centres hypothalamiques agissent sur les sécrétions hypophysaires et sur la sécrétion d'adrénaline. Il y a relation entre l'excitation hypothalamique et la sécrétion d'adrénaline (EULER).

- Pour WEILL, alors qu'habituellement l'alcool stimule les systèmes hyperglycémiants, dans certains cas il se produit au contraire une inhibition du diencéphale, avec défaut de sécrétion d'adrénaline (notion de terrain neuro-endocrinien prédisposé).

- Pour MERLE, il s'agit d'une faiblesse de l'axe hypophyso-surrénalien (ACTH-cortisol). Son malade avait un test de Thorn franchement positif, ce qui entraîna un traitement par petites doses d'ACTH pendant un mois.

Alors que la courbe d'hyperglycémie provoquée par voie orale était très écrasée, après ACTH la courbe est très améliorée avec ascension normale, mais forte dépression après 2 h 1/2.

A l'opposé, tous les patients de FREINKEL et ARKY avaient un test de Thorn et un test à la Métopyrone normaux.

Par contre, il est possible que l'alcool déprime la sécrétion d'hormone somatotrope.

En effet, FREINKEL et ARKY ont dosé la STH chez deux sujets atteints d'une insuffisance isolée en ACTH.

Après 13 heures de jeûne, la STH plasmatique était à un taux normal.

Après injection d'insuline, chute brutale de la glycémie et élévation de la STH de 1.000 %.

Au cours de l'hypoglycémie provoquée par l'alcool, l'élévation de la STH fut moins marquée (50 % et 375 % respectivement).

Ce même fait a été vérifié chez un sujet normal.

Tous ces faits semblent quand même indiquer une certaine défaillance de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien qui, par défaut de contre-régulation, est responsable de la prolongation de l'hypoglycémie.

Il n'en reste pas moins que le primum movens est ailleurs.

E - ACTION IMMEDIATE DE L'ALCOOL

Deux conceptions se sont affrontées :

- les partisans de l'action directe de l'alcool par lésion hépatique;
- les partisans de l'action indirecte par l'intermédiaire d'une sécrétion d'insuline, ou de l'utilisation périphérique accrue du glucose.

a) Pour BROWN et HARVEY, BOTTURA et NEVES, l'alcool entraîne une sidération de la cellule hépatique avec inhibition de la glycogénolyse et de la néoglucogenèse.

NEAME et JOUBERT soutiennent la théorie de l'hépatite aiguë toxique. Ils trouvent en effet chez tous leurs malades une élévation des phosphatases alcalines (7-32 unités K.A.; normale 4-12) et de la transaminase glutamo-oxalo-acétique (38-550 unités Karmen; normale < 20) avec normalisation avant le cinquième jour.

Ces anomalies ne semblent pas avoir été notées par d'autres auteurs. En particulier FREINKEL et ARKY ne signalent aucune élévation des transaminases au cours de la perfusion d'alcool.

b) Pour PELUFFO, l'hypoglycémie éthylique est comparable au dumping syndrome. L'absorption accélérée d'alcool dans l'intestin chez l'alcoolique stimulerait la libération d'insuline par le pancréas. D'où épuisement des faibles réserves hépatiques en glycogène.

- ROCHE et VEDRINE, à la suite des travaux de HAGGARD et GREENBERG chez le rat et de HINWICH et HAROLD chez l'alcoolique, admettent que le catabolisme de l'alcool entraîne une augmentation de l'utilisation périphérique de glucose. Cette théorie s'appuyait aussi sur les travaux de LIEBER et Coll. Cet auteur a montré que l'administration d'éthanol chez le sujet normal le matin à jeun entraînait une baisse des acides gras libres de sérum, mais sans

modification de la glycémie. De l'ensemble de ces travaux on pouvait retenir que l'alcool semblait jouer un rôle déterminant, mais aucune preuve de son action hypoglycémiante n'avait été apportée.

c) En 1963, deux équipes américaines : FREINKEL et ARKY et Coll. à Boston, WILLIAMS et MORTIMORE à Bethesda, étudient l'action directe de l'alcool sur le métabolisme glucidique et publient les résultats de tests d'alcoolémie provoquée pratiqués chez des patients venant de faire une hypoglycémie alcoolique.

L'alcool absolu a été administré le plus souvent par voie veineuse afin d'éviter les réactions neuro-humorales secondaires à l'action gastrique, et aussi de diminuer la réponse subjective à une boisson familière.

Le premier protocole a consisté à diluer 0,99 g d'alcool absolu par kg de poids dans 500 ml de sérum salé physiologique, que l'on fait passer en une heure après 13 heures de jeûne.

Glycémie toutes les heures pendant 3 heures (Glucose - Oxydase).

On recommence la même expérience avec du sérum physiologique dépourvu d'alcool.

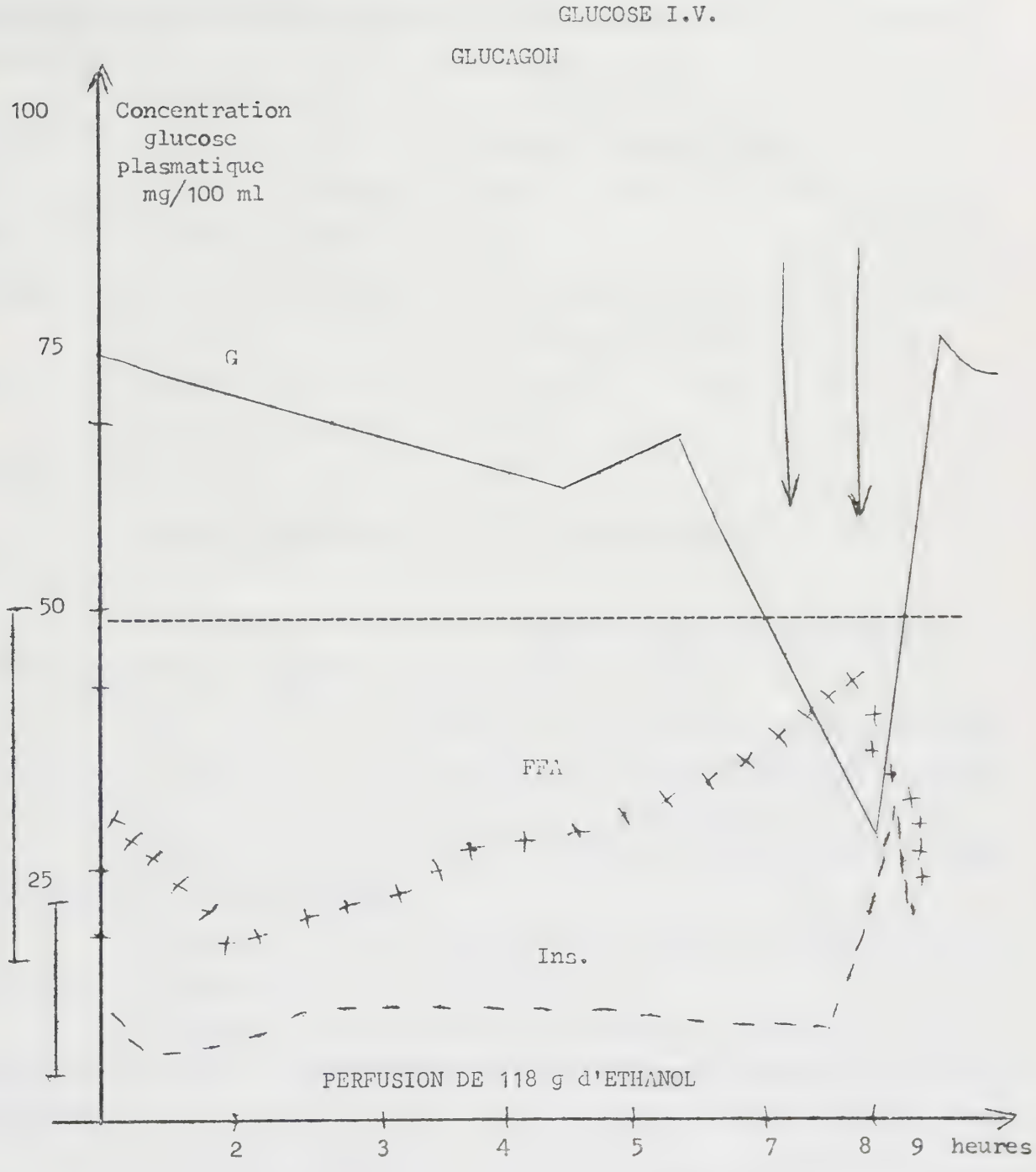
Résultats chez un des patients :

	0 - 60 - 120 - 180 - 240 minutes	
Physio + Alcool:	76 - 74 - 65 - 59 - 61 mg %	) Glycémie
Physio seul	72 - 72 - 72 - 67 - 68	)

Les auteurs ont alors modifié leur technique : afin d'obtenir une alcoolémie plus étalée, ils ont perfusé leurs malades avec 118 g d'alcool absolu en huit heures (1 litre d'une solution à 15 % d'alcool absolu dans du sérum physiologique, volume pour volume), à un rythme de 2 ml/mn.

Ou encore, administration par drip-tube dans l'estomac : 200 ml d'alcool toutes les deux heures (1 litre en tout).

Sur 8 malades sur 9, une telle perfusion après 13 heures de jeûne entraîna une chute de la glycémie au-dessous de 50 mg % vers la sixième heure (fig. 6). Les mêmes résultats sont obtenus lorsqu'on recommence ces perfusions à des intervalles variables (1 et 4 mois chez un patient; 1 an et 1 an 1/2 chez un autre).


GLUCOSE I.V.
GLUCAGON
100
Concentration glucose plasmatique mg/100 ml
75
G
50
FFA
25
Ins.
PERFUSION DE 118 g d'ETHANOL
2
3
4
5
7
8
9
heures

- Premier fait : l'alcool seul abaisse la glycémie et conserve son potentiel hypoglycémiant chez les patients qui ont fait une hypoglycémie alcoolique.

- Afin d'évaluer le rôle du jeûne, FREINKEL et ARKY ont perfusé de la même façon deux de leurs malades après 3 jours de jeûne.

L'action de l'alcool est alors plus rapide et surtout renforcée. Ainsi chez un patient on note :

	0	1h	2h	3h	4h	5h
Glycémie :	50	35	30	25	20	10 mg % (après le début de la perfusion)

A la 5ème heure, du fait de lipothymie, on doit administrer du glucose. La glycémie remonte à 145 et se maintient ensuite à 72 mg %.

Chez un autre malade la glycémie est remontée spontanément lorsque l'alcoolémie déclinait.

Le jeûne potentialise l'action hypoglycémiante de l'alcool chez ces malades.

- Troisième fait important : la chute maxima de la glycémie se produit alors que l'alcoolémie est déjà basse (1 g/litre).

- Quatrième fait : l'injection intra-veineuse de 1 mg de Glucagon au moment de l'hypoglycémie était totalement inefficace, soulignant l'absence de glycogénolyse. A l'inverse, l'administration de Cortisone avant le début du test (75 mg toutes les 8 heures pendant 3 jours), empêchait que la glycémie ne descende au-dessous de 50 mg %.

Cliniquement ce test a été bien toléré dans l'ensemble. Le rythme cardiaque n'a jamais dépassé 90 pulsations/mn.

La tension artérielle s'est un peu abaissée. L'hypothermie était constante (au-dessous de 35°). L'injection répétée d'atropine s'oppose à cette hypothermie.

- Par contre les dosages répétés des transaminases et de l'amylase dans le sang de ces malades n'ont pas montré d'élévation.

Aucun accident type pancréatite aiguë n'a été à déplorer.

Les critères biologiques utilisés ont été :

. Le dosage des phosphates et Potassium plasmatique : l'hypoglycémie s'accompagnait d'une élévation modeste du Phosphore, et d'une légère baisse de K.

. Les acides gras libres (FFA) diminuent lors de la première heure de la perfusion (en moyenne de 35 %).
Le taux le plus bas correspond à une alcoolémie de 21-73 mg %.
Dans un deuxième temps, les FFA s'élèvent pour atteindre un autre pic vers la 8ème-12ème heure (de 120-220 % par rapport au contrôle). La courbe est ainsi biphasique et dissociée par rapport à la courbe de la glycémie (fig.6).

Le taux élevé des FFA au moment de l'hypoglycémie, ainsi que les variations minimes des phosphates et du potassium, ne sont pas en faveur d'une augmentation de l'utilisation périphérique du Glucose induite par l'alcool.

. L'insulinémie au cours des 8 heures de perfusion avec l'éthanol est restée pratiquement indosable par la méthode radio-immunologique (aux dilutions de 1/10ème), ce qui élimine une action de l'alcool sur la sécrétion pancréatique. Nous l'avons vérifié chez une de nos malades, Mme JAN..., obs. n° 7, en pratiquant des contrôles toutes les dix minutes pendant la 1ère heure de la perfusion d'éthanol. Après injection de Glucose, l'insuline plasmatique s'élève rapidement, tandis que les FFA vont alors s'abaisser (fig. 6).

Le test à l'alcool a été aussi utilisé par FIELD et Coll., chez un grand éthylique, ayant fait plusieurs comas hypoglycémiques. L'administration de 35-50 ml d'éthanol par voie orale après 13 heures de jeûne n'a pas entraîné d'hypoglycémie, et l'action hyperglycémiante du Glucagon persistait.

Par contre, après un jeûne de 68 heures, l'ingestion de 40 ml d'éthanol a été suivie d'une chute de la glycémie de 50 % en trente minutes (60 mg 30 mg %). A nouveau l'injection intra-veineuse de Glucagon était inefficace. La même élévation progressive des FFA pendant la durée de l'hypoglycémie a été notée.

- MARKS et MEDD ont laissé leur malade à jeun pendant 40 heures. La glycémie se maintient autour de 60 mg % (Glucose Oxydase). Ils administrent alors 50 ml d'alcool absolu par voie orale.

L'alcoolémie atteint son taux maximum à la 1ère heure (105 mg/100 ml) avec chute progressive ensuite.

La glycémie ne commence à s'abaisser que vers la 30ème minute. Le niveau le plus bas est atteint à la 4ème heure (32 mg %).

L'acide pyruvique suit une évolution parallèle à la glycémie.

MARKS a refait la même épreuve, mais avec analyse continue de la glycémie à l'autotechnicon.

Le taux de départ est de 67 mg %. Il demeure stable à la 1ère heure; puis la chute est régulière jusqu'à la 14ème heure (taux le plus bas : 42 mg %). Dans les douze heures suivantes, la glycémie remonte progressivement malgré la persistance du jeûne, et revient à son taux de départ.

Ceci confirme bien que la chute de la glycémie n'est pas due à la seule privation alimentaire.

- HAZARD et DOMART ont associé chez une de leurs patientes une perfusion de 60 g d'alcool en 30 minutes, au test au tolbutamide, le matin à jeun.

La glycémie est descendue à 55 mg % à la 40ème minute (départ de 80 mg).

L'apparition de malaises avec sueurs et faim impérieuse à la 4ème heure (glycémie à 65 mg %) a nécessité l'injection de glucose.

L'épreuve d'alcoolémie provoquée (43 ml d'éthanol isotonique à 15 % perfusés en 4 heures) n'a pas entraîné de variations de la glycémie chez le malade de DEPARIS et Coll. La pyruvicémie a par contre diminué de moitié (41 mg % : T0 ; 28 mg % : T4).

- Nous avons pratiqué un test à l'alcool avec un protocole différent chez deux de nos malades. Nous exposerons nos résultats dans un chapitre séparé (chapitre VI).

- Dans des travaux ultérieurs, FREINKEL et ARKY ont pu reproduire la même hypoglycémie chez des adultes "normaux" (3 étaient des éthyliques chroniques). Ces sujets n'avaient aucune anomalie du métabolisme des hydrates de carbone, aucun déficit hépatique ou endocrinien.

La perfusion d'éthanol n'entraînait aucune réduction de la glycémie après 13 heures de jeûne (chute des FFA de 20-50 % à la 1ère heure).

Par contre, après 48 heures de jeûne et plus, la même perfusion entraînait une hypoglycémie nette chez tous les sujets (T0 = 75 mg % - T4 heures = 25 mg %). FIELD arrive à la même conclusion.

- Ainsi le potentiel hypoglycémiant de l'éthanol est une propriété

qui peut être démasquée même chez les sujets "normaux", après une privation alimentaire appropriée, et suffisamment durable.

Nous avons pratiqué un test semblable chez un malade jeune du Pr DEROT, d'ailleurs éthylique chronique, n'ayant jamais présenté d'épisode hypoglycémique.

Après un jeûne absolu de 48 heures, la perfusion de 180 ml d'alcool à 90° n'a entraîné aucune variation de la glycémie au cours des huit heures de l'épreuve. Nous signalons cette discordance, sans pouvoir donner d'explication satisfaisante.

- BLEICHER et FREINKEL ont aussi étudié les effets de l'alcool sur la glycémie du chien.

La glycémie chutait de 70 % de sa valeur initiale dès la mise en route de la perfusion, lorsque le jeûne préalable était d'au moins 5 jours.

L'insulinémie variait parallèlement à la glycémie.

Surtout la réponse aux agents insulinogènes (Glucose - Tolbutamide) persiste même en pleine phase d'hypoglycémie alcoolique.

*
* *

De l'ensemble des travaux précédents se dégage la notion fondamentale d'un effet métabolique propre de l'alcool qui ne dépend pas de sa concentration sanguine puisque le pic de l'hypoglycémie coïncide avec une alcoolémie basse.

Effet métabolique qui demande pour se manifester des conditions particulières : carence en glycogène, flux glucosé hépatique dérivant presque entièrement de la néoglucogenèse.

L'accent est ainsi porté sur le métabolisme intra-hépatique de l'éthanol.

F - Il existe un certain nombre d'arguments en faveur d'un BLOCAGE AU NIVEAU DU FOIE PAR L'ALCOOL DE LA NEOGLUCOGENESE à partir des protides.

a) Arguments indirects :

- D'abord le fait déjà souligné que la cortisone administrée au préalable s'oppose à l'effet hypoglycémiant de l'alcool.

- Ensuite les résultats de la perfusion d'éthanol chez des diabétiques jeunes, insulino-dépendants (FREINKEL et ARKY)

Ces malades ont été laissés à jeun pendant 12 heures et l'insuline supprimée pendant 8 à 24 heures jusqu'à la limite de l'acidocétose. A ce moment-là, mise en route de la perfusion d'éthanol de 8 heures.

La glycémie cesse de s'élever pendant la perfusion. Les FFA diminuent surtout pendant les 2 premières heures, puis remontent lentement.

L'alcool freine ou arrête la cétonémie progressive.

Contrairement aux acides gras, les CC ne remontent pas secondairement. (Lorsque la perfusion est dépourvue d'alcool, les FFA et les corps cétoniques continuent de s'élever).

Un de ces malades a subi un cathétérisme simultané d'une artère périphérique et des veines sus-hépatiques.

Lors de la perfusion d'éthanol, la différence artério-veineuse s'annule pour les corps cétoniques (avant alcool : A $<$V), alors même que le taux des acides gras libres s'élève dans le sang artériel.

En même temps, le taux d'acide lactique augmente dans le territoire splanchnique et à la périphérie (ceci explique d'ailleurs que l'acidose due aux CC soit remplacée par l'acidose lactique).

L'ensemble de ces données suggère bien un effet direct de l'alcool sur la formation intra-hépatique du glucose et des corps cétoniques.

- Une autre preuve est fournie par FREINKEL et ARKY chez un sujet laissé 3 jours à jeun : une première injection de glucose relève la glycémie; elle est suivie d'une perfusion de glucose à débit constant, afin de maintenir la production endogène. Quand le nouvel équilibre est atteint, on ajoute au flacon une solution de 15 % d'éthanol.

Pendant 4 heures, la glycémie ne varie pas, puis elle commence progressivement à s'élever.

Le fait que la même quantité d'alcool ait pu entraîner une hypoglycémie en dehors de toute administration préalable de glucose, exclut une augmentation primitive de l'utilisation périphérique du glucose.

Il semble au contraire que l'hypoglycémie soit due à une interruption de la production endogène de glucose.

Le reproche que l'on peut faire à cette expérience est l'absence de mesure du débit glucosé hépatique (BERNIER).

b) Arguments directs :

Les perfusions de foies entiers (FIELD) ou de tranches de foie de rat (FREINKEL) sont en faveur d'un blocage de la néoglucogenèse par l'alcool. En présence d'alcool, la synthèse du glycogène à partir du glucose est diminuée; moins d'urée est formée, alors que la production d'amino-acides est la même. La conversion du C.14 pyruvate et du C.14 alanine en glucose est réduite; davantage d'acide lactique est formé.

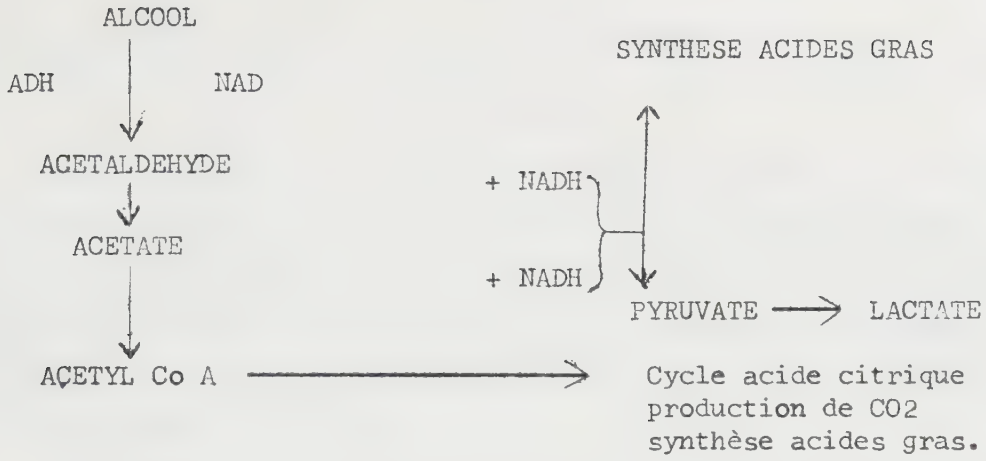
c) La raison de ce blocage de la néoglucogenèse protidique semble tenir à une interférence entre le métabolisme de l'alcool et le métabolisme hydrocarboné à l'intérieur de la cellule hépatique.

L'alcool est oxydé principalement dans le foie, grâce à l'alcool-déshydrogénase ou ADH qui semble n'exister que dans cet organe (peut-être aussi le rein).

La première étape de l'oxydation transforme l'alcool en acétaldéhyde. Le coenzyme qui sert à transporter l'hydrogène est le DPN (diphosphopyridine nucléotide), appelé maintenant NAD (nicotinamide-adénine-dinucléotide).

La réaction d'oxydation de l'éthanol implique donc l'augmentation du rapport $\frac{NADH}{NAD}$ (ISSELBACHER).

L'acétaldéhyde est ensuite transformé en acétate, qui s'unit au coenzyme A. L'acétyl Co A entre ensuite dans le pool commun (cycle de l'acide citrique; production de CO_2; synthèse des acides gras).



Pour réoxyder le NADH, il faut l'intervention d'accepteurs d'hydrogène. En particulier le pyruvate, qui se transforme en lactate, d'où réduction de la synthèse du glycogène.

Nous avons vérifié après d'autres auteurs, dont MARKS, que le rapport $\frac{\text{lactate}}{\text{pyruvate}}$ s'élevait lors de l'hypoglycémie alcoolique (voir tableau I).

Mais le système majeur d'oxydation du NADH : le flavoprotéine cytochrome, est localisé dans les mitochondries, et la membrane mitochondriale est relativement imperméable au NADH.

Il faut donc des transporteurs d'hydrogène, soit β hydroxy-butyrate ou α glycérophosphate (LIEBER).

La formation de ces corps entraîne une augmentation de la lipogenèse dans le foie, donc une augmentation de la synthèse des acides gras et une diminution de leur oxydation; ainsi qu'une augmentation de la synthèse du cholestérol. Le résultat serait pour GAULTIER un arrêt de la néoglucogenèse à partir des lipides.

D'autre part, l'excès de NADH inhibe les étapes enzymatiques qui entrent en jeu dans la conversion de l'UDP galactose en UDP glucose, et aussi dans l'interconversion du glutamate et de l'α-cétoglutarate.

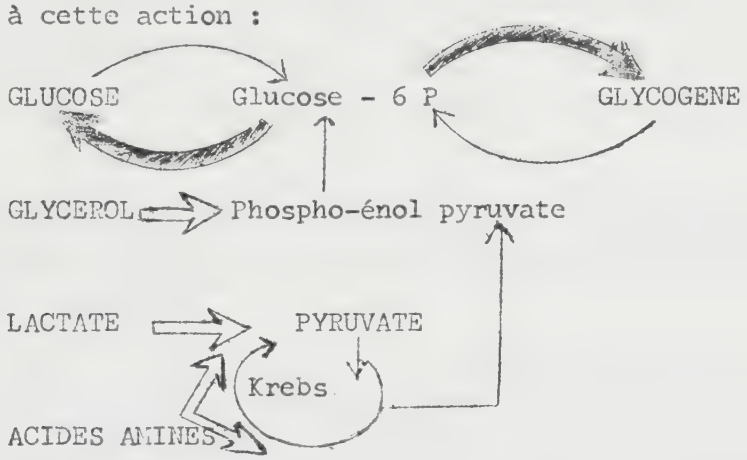
Dans ce dernier cas, il semble que l'accumulation de NADH entraîne une dissociation de la glutamo-déshydrogénase (FRIEDEN).

Le résultat de cette dissociation est un ralentissement de la désamination des acides aminés, donc de leur conversion en glucose et en glycogène.

*
* *

En définitive, pour FREINKEL et ARKY, l'induction de l'hypoglycémie alcoolique dépend de l'équilibre entre la sécrétion de glucose par le mécanisme de la glycogénolyse et la formation de glycogène à partir des corps à 3 carbones (pyruvate); et d'autre part, des possibilités de turn-over et de l'oxydation des pyruvates pour atténuer l'action inhibitrice de l'alcool sur la néoglycogenèse.

Le schéma suivant essaie de représenter les facteurs susceptibles de s'opposer à cette action :



Lorsque le sujet est normalement nourri, il est réfractaire à l'hypoglycémie alcoolique parce qu'il vit essentiellement aux dépens des métabolismes glucidique et protidique; l'oxydation des pyruvates est alors maximale, le foie à sa charge glycogénique optima.

A l'inverse, si le sujet jeûne longuement, il va vivre essentiellement de l'utilisation de ses graisses de réserve, les réserves hépatiques de glycogène sont basses et l'hypoglycémie alcoolique peut survenir. Tous les sujets ne sont d'ailleurs pas vulnérables de façon identique.

- FREINKEL et ARKY ont utilisé le test à l'alcool comme moyen d'investigation de la néoglucogenèse chez les obèses.

Contraitement aux sujets normaux, la perfusion d'alcool après 72 heures de jeûne n'entraîne aucune variation de la glycémie chez les obèses. Il semble donc y avoir chez ceux-ci une utilisation préférentielle des hydrates de carbone, avec diminution de la lipolyse.

CHAPITRE VI - CONTRIBUTION PERSONNELLE A LA PATHOGENIE DE L'HYPOGLYCEMIE POST-ALCOOLIQUE

Notre point de départ a été deux séries de travaux :

a) FREINKEL et ARKY ont bien dégagé la vulnérabilité particulière de certains sujets à l'hypoglycémie alcoolique.

Il semble en effet curieux que cet accident ne soit pas plus fréquent. Dans notre série assez homogène de 200 éthyliques chroniques, très dénutris, à jeun depuis au moins 13 heures et ayant absorbé plus d'un gramme 50 d'alcool par kg de poids, seuls six sujets avaient une glycémie au-dessous de 50 mg %.

La variation des réserves glycogéniques du foie rend compte pour une part de ces différences; mais un autre phénomène intervient comme l'ont souligné LOWE et MOSOVICH.

Ces auteurs ont perfusé avec de l'éthanol quatre enfants atteints de glycogénose hépatique. Aucun n'a présenté d'hypoglycémie (contraitement aux témoins); l'acide lactique ne s'est pas élevé; l'alcool a été métabolisé à une vitesse très rapide; et surtout trois malades ont répondu par une hyperglycémie à l'injection de Glucagon.

Le dernier fait très significatif est que la vitesse d'utilisation du galactose chez ces enfants était normale (alors que la conversion de l'UDP galactose en UDP glucose est ralentie, voire inhibée chez les témoins).

Toutes ces données plaident en faveur d'une voie métabolique différente dans l'oxydation de l'alcool, qui ne semble pas interférer avec le métabolisme hydrocarboné.

b) KEILIN et HARTREE ont montré en 1936 que plusieurs systèmes oxydasiques (xanthine-oxydase-catalase; d-amino-acide-oxydase) pouvaient oxyder l'alcool in vitro.

Le fonctionnement de tels systèmes chez l'homme demeurait douteux.

- J. TREMOLIERES et L. CARRE ont rapporté dès 1960 une série de faits rendant très probables ces voies "toxiques" de métabolisation de l'alcool chez l'alcoolique.

Après administration d'éthanol à des doses supérieures à 0,60 g/kg de poids, l'adjonction au plasma d'ATP ou de DL-Valine permet une oxydation atteignant le 1/4 de l'alcool présent chez l'alcoolique ou le cirrhotique.

Chez le sujet normal, la disparition d'alcool ne dépasse pas le 1/20ème de la dose présente. Le cyanure de potassium inhibe cet effet.

- Les systèmes peroxydasiques, ainsi mis en évidence chez l'alcoolique, expliqueraient l'extra-chaleur que produit l'oxydation de l'alcool aux doses utilisées, puisque ces systèmes sont classiquement couplés à des phosphorylations, c'est-à-dire ne produisent que de la chaleur. Il semble donc que l'alcool a une ADS chez l'éthylique chronique (LE BRETON - TREMOLIERES).

- L'élévation conjointe de l'azote résiduel et du phosphore organique du plasma permet de penser que l'organisme lui-même libère dans le plasma les nucléotides susceptibles de servir de substrat aux systèmes peroxydasiques.

- GRIFFATON et LOWY postulent l'existence 15 minutes après injection de doses d'éthanol supérieures ou égales à 1,5 g/kg, d'une activité X-O-C dans le foie du rat. On pourrait s'attendre, lors du fonctionnement de ce système dans un tissu, à une chute des nucléotides du type de l'ATP et de l'AMP.

- A la suite des expériences de LOWY et DECLOITRE sur des foies de rat WISTAR, il semble que pour une dose non toxique d'éthanol, la Xanthine-oxydase fonctionnerait comme un système de pompage vis-à-vis des nucléotides libres, et maintiendrait le taux des nucléotides grâce à l'ARN dont la synthèse serait stimulée.

- Après injection d'une dose toxique d'éthanol, la synthèse de l'ARN n'est plus assez rapide pour rétablir le niveau des nucléotides et le stock s'épuise. Il s'agit donc d'une voie dangereuse, dont le fonctionnement est facteur de dénutrition supplémentaire (TREMOLIERES).

*
* *

c) Le but de notre travail a été d'établir si ces voies accessoires du métabolisme de l'alcool à l'intérieur du foie ne mettaient pas à l'abri de l'hypoglycémie la plupart des éthyliques.

Notre étude a été comparative sur deux séries d'éthyliques : 5 hypoglycémiques et 6 sujets n'ayant jamais présenté un tel accident.

1°) Nous devons à l'extrême amabilité du Pr TREMOLIERES, de ses collaborateurs, les Drs CARRE et SCHEGGIA, de connaître les activités peroxydasiques dans le plasma de cinq de nos hypoglycémiques (observations n° 2, 3, 4, 5, 6).

Les prélèvements ont été recueillis dès l'admission.Le sang immédiatement centrifugé, et le plasma conservé à - 10°.

Les méthodes de mesure ont fait l'objet de plusieurs publications. Elles consistent à doser l'alcoolémie "à blanc", puis on additionne au plasma dans un premier temps une solution d'ATP à 0, ImM/ml à pH +7,2; dans un deuxième temps, 1 ml d'une solution de KCN à 4 mM par litre.

Tous les échantillons sont portés à l'étuve à 37°C pendant 30 mn. Ensuite on procède aux dosages des échantillons par la méthode de NICLOUX-LE BRETON.

La différence des taux d'alcoolémie entre les 2ème et 3ème échantillons représente donc les activités peroxydasiques, qui sont exprimées en microgrammes d'éthanol oxydés par ml de plasma.

Le tableau III illustre nos résultats. Chez 4 malades (obs. n° 2, 4, 5, 6) les activités peroxydasiques sont pratiquement nulles. Le cinquième (obs. n° 3) a des activités élevées, mais il faut remarquer que sa glycémie était modérément abaissée (60 mg %).

Il y a là un parallélisme qui mérite d'être souligné.

D'autre part, pour des alcoolémies de l'ordre de 700-1200 microgrammes/ml, TREMOLIERES et Coll. obtiennent par adjonction de l'ATP ou de DL-Valine au plasma, une oxydation de l'alcool atteignant le 1/4 de la quantité présente dans l'organisme.

A cet égard, l'absence d'activités peroxydasiques chez nos quatre malades qui ont tous des alcoolémies supérieures à 1000, est encore plus saisissante.

N O M	GLYCEMIE	ALCOOLEMIE	Activités peroxydasiques (µg éthanol /ml oxydé)	ETAT DE LA CONSCIENCE
DEK... Roger Obs. n° 2	40	1031	0	Coma vigil
BAR... Laurence Obs. n° 4	30	2327	13	Coma vigil
COLL... Gaston Obs. n° 5	30	1400	0	Perte de connaissance transitoire
PAC... Jean Obs. n° 6	45	2400	-	Coma vigil
RI... André Obs. n° 3	60	3932	122	Perte de connaissance transitoire

TABLEAU III - ACTIVITES ENZYMATIQUES ACCESSOIRES CHEZ SIX HYPOGLYCEMIQUES

N O M	AGE	Durée du jeûne	Quantité alcool déjà ingéré g/kg/24 h	GLYCEMIE		ALCOOLEMIE		ACIDE PYRUVIQUE		ACIDE LACTIQUE		EVOLUTION DE LA CONSCIENCE
				TO	T8	TO	T8	TO	T8	TO	T8	
TOY... (H)	60	24h	1,80	118	115	3174	1658	5,10	5	184	194	Somnolence
POT... (H)	52	13h	2	110	105	2060	3925	5,29	-	151	199	Ebriété
MEZ... (H)	28	24h	1,50	115	105	1600	1542	5,10	4,90	218	235	Sommeil agité
LER... (H)	58	24h	2	108	118	2113	4018	5,3	4,6	147	205	Sommeil agité
GIB... (H)	42	16h	1,20	128	104	2265	2911	4,4	4,3	215	229	Sommeil calme Hypotonie ++
DES... (H)	34	13h	2,50	112	102	2653	3386	5,4	4,5	122	199	Sommeil agité +++

TABLEAU IV - SIX ETHYLIQUES CHRONIQUES PERFUSÉS (154 g alcool en 8 h)

N O M	GLYCEMIE		ALCOOLEMIE		ACTIVITES PEROXYDASIQUES	
	T O	T 8	T O	T 8	T O	T 8
TOY... René	118	115	3174	1658	21	26
POT... Ernest	110	105	2060	3925	0	9
MEZ... Mohamed	115	105	1600	1542	0	104
LER... Louis	115	105	2113	4018	32	106
GIB... Pierre	128	104	2265	2911	76	107
DES... Guy	112	102	2653	3386	60	4

TABLEAU V - ACTIVITES ENZYMATIQUES CHEZ LES E.C. PERFUSÉS

2°) A titre de comparaison, les mêmes mesures ont été faites dès l'admission chez six éthyliques chroniques, dénutris mais n'ayant jamais présenté d'hypoglycémie. On pouvait les superposer à nos cinq malades par la durée du jeûne et la quantité d'alcool ingérée dans les 24 heures précédentes.

Il faut remarquer (tableau IV) que dans l'ensemble les alcoolémies sont assez superposables, mais que, par contre, l'acide pyruvique est à un taux normal et l'acide lactique peu élevé (contrairement à ce qui est observé chez les cinq hypoglycémiques).

Surtout, les activités peroxydasiques (tableau V) sont nettement élevées, sauf chez deux patients (POT... et MEZ...) qui présentaient par contre des activités ribonucléasiques importantes (cette nouvelle voie accessoire découverte par KUNITZ est encore à l'étude dans les Laboratoires du Pr TREMOLIERES).

3°) Afin de bloquer complètement l'activité de l'ADH hépatique par une alcoolémie très haute (suivant la conception de MARSHALL et NELSON), nous avons perfusé ces six éthyliques chroniques non hypoglycémiques dans l'heure suivant leur admission, avec 180 cc d'alcool à 90° (soit 154 g) dilués dans 1 litre de sérum physiologique. La durée de la perfusion a été de 8 h. Nous n'avons noté aucun incident. Les transaminases sériques et l'amylasémie n'ont pas subi d'élévations significatives. Les sujets sombraient progressivement dans un état stuporeux, très différent du coma.

La glycémie s'est toujours maintenue au-dessus de 100 mg % (dosage à la 8ème heure) (tableau IV).

Acide pyruvique et acide lactique ont subi ici encore peu de modifications. Les activités peroxydasiques sont notables à la 8ème heure, probablement en rapport avec le taux de l'alcoolémie (tableau V).

4°) Nous avons perfusé suivant la même technique :
- un sujet normal après 13 heures de jeûne, à titre de témoin,
- une éthylique chronique, Mme JAN... (obs. n° 7) qui avait présenté un an plus tôt un coma hypoglycémique après excès de boisson, sans récidive,
- enfin un de nos six hypoglycémiques alcooliques, M. RI... (obs. n° 6), qui avait une glycémie à l'admission à 60 mg % et des activités peroxydasiques hautes.

N O M	AGE	Durée du jeûne	Quantité alcool ingéré g/kg/ 24 h	GLYCEMIE		ALCOOLEMIE		ACIDE PYRUVIQUE		ACIDE LACTIQUE		EVOLUTION DE LA CONSCIENCE
				TO	T8	TO	T8	TO	T8	TO	T8	
SAG... (H) témoin	34	13h	0,30	100	95	157	1428	5,80	4,93	-	158	Sommeil calme
JAN... (F) éthylique, antécédts d'hypoglyc. Obs. n° 7	53	13h	-	89	90	241	1736	-	4,60	85	141	Consciente mais agitée +
RI... (H) éthylique. Tendance à l'hypoglycémie. Obs. n° 6	30	18h	2g/kg	60	50	3932	5068	4,45	3,80	280	275	Coma avec sueurs, réveil par glucosé IV

TABLEAU VI - AUTRES SUJETS PERFUSÉS SUIVANT MEME TECHNIQUE

La perfusion d'éthanol a été mise en route 1 heure après l'admission, sans aucune administration préalable de glucose.

Les résultats figurent sur les tableaux VI et VII.

a) Le témoin a bien supporté l'éthanol. La glycémie n'a pratiquement pas varié. L'acide pyruvique s'est un peu abaissé, sans hyperlactacidémie. Les activités peroxydasiques sont 15 fois plus importantes à la 8ème heure, ce qui ici peut expliquer la bonne tolérance (tableau VII).

b) L'éthylique chronique, Mme JAN..., n'a pas présenté cette fois de coma hypoglycémique. Pourtant les activités peroxydasiques sont inexistantes à la 8ème heure (tableau VII).

- Ceci n'est pas en désaccord avec les résultats enregistrés chez nos cinq hypoglycémiques, où l'hypoglycémie allait de pair avec des activités accessoires faibles.

- Par contre, cette absence de vulnérabilité aux effets hypoglycémiants de l'alcool ne concorde pas avec ce qu'obtiennent FREINKEL et ARKY, en répétant avec succès le test d'alcoolémie provoquée chez deux de leurs neuf malades.

- D'autres auteurs, comme MARKS et DEPARIS, n'ont pu reproduire chez leurs patients une hypoglycémie après hyperalcoolémie provoquée, à distance de l'accident initial.

Il faut d'ailleurs remarquer qu'il existe des divergences notables entre les auteurs, sur la durée du jeûne nécessaire à positiver le test - FREINKEL et ARKY : 13 heures - FIELD et WILLIAMS : 44 heures - MARKS : 40 heures.

Dans le cas de Mme JAN..., le jeûne préalable a été limité à 13 heures. Cette patiente était moins dénutrie qu'à son premier séjour hospitalier, et avait pratiquement cessé de boire.

L'absence de chute importante de l'acide pyruvique à la 8ème heure (4,60 mg/l; normale entre 5,3 et 5,6) et l'élévation modérée de l'acide lactique (85 $\longrightarrow$ 141 mg/l; normale entre 80 et 160 mg) témoignent d'ailleurs d'un turn-over efficace des pyruvates.

Les réserves suffisantes de glycogène hépatique et le bon fonctionnement de la glycogénolyse se sont probablement opposés à l'action hypoglycémiante de l'alcool de cette malade.

N O M	GLYCEMIE		ALCOOLEMIE		ACTIVITES PEROXYDASIQUES	
	T 0	T 8	T 0	T 8	T 0	T 8
SAG... Guy Témoin	100	95	157	1928	4	69
JAN... Marie (obs. n° 7) Antécédents hypoglycémiques post alcooliques	89	90	247	1736	4	0
RI... André (obs. n° 6) Tendance hypoglycémique	60	50	3932	5068	122	197

TABLEAU VII - ACTIVITES ENZYMATIQUES CHEZ 3 AUTRES SUJETS PERFUSÉS

c) Chez le malade qui venait de faire une hypoglycémie, M. RI... (obs. n° 6) la glycémie a chuté de 10 mg % vers la 7ème heure de la perfusion d'éthanol (60 ⟷ 50 mg %), ce qui a entraîné une perte de conscience passagère, accompagnée de sueurs abondantes.

L'injection de glucose a mis fin à ce malaise.

Les activités peroxydasiques notables à T 0 se sont encore élevées à la 8ème heure, d'ailleurs parallèlement à l'alcoolémie; ceci peut expliquer la chute limitée de la glycémie au cours de l'épreuve.

Il est possible aussi que les réserves de glycogène ne soient pas épuisées chez ce malade, d'autant que le premier épisode hypoglycémique avait rétrocédé spontanément.

L'abaissement de l'acide pyruvique dans le plasma (4,45 → 3,80 g/l) sans modification de l'acide lactique, semble témoigner en effet d'une persistance de la synthèse du glycogène.

Notons au passage le taux élevé de l'alcoolémie à la 8ème heure, 5 g/l. WESTERFELD a bien montré que la quantité d'alcool pouvant être métabolisé, est de 100-200 mg par kg de poids et par heure, la limite supérieure étant de 240 mg/kg/heure.

Or ce malade avant toute perfusion d'éthanol, avait déjà absorbé 2 g d'éthanol/kg de poids. En lui apportant 2,50 g d'éthanol supplémentaire par kilog, l'alcoolémie ne pouvait que doubler.

5°) De l'étude comparative du groupe des hypoglycémies d'une part, et des éthyliques aigus normoglycémiques d'autre part, on retiendra :

- l'absence d'activités peroxydasiques dans le premier groupe (sauf une exception)
- alors que dans le second groupe ces activités déjà présentes dans le sang au moment de l'admission, vont s'élever (sauf dans un cas) sous l'influence d'une nouvelle dose d'alcool.

L'absence de toute baisse de la glycémie chez ces patients pourrait s'expliquer par l'utilisation des nucléotides adényliques, précurseurs de l'hypoxanthine et de la xanthine, pour la néoglucogénèse, la D-amino-acide-oxydase se substituant à la glutamo déshydrogénase.

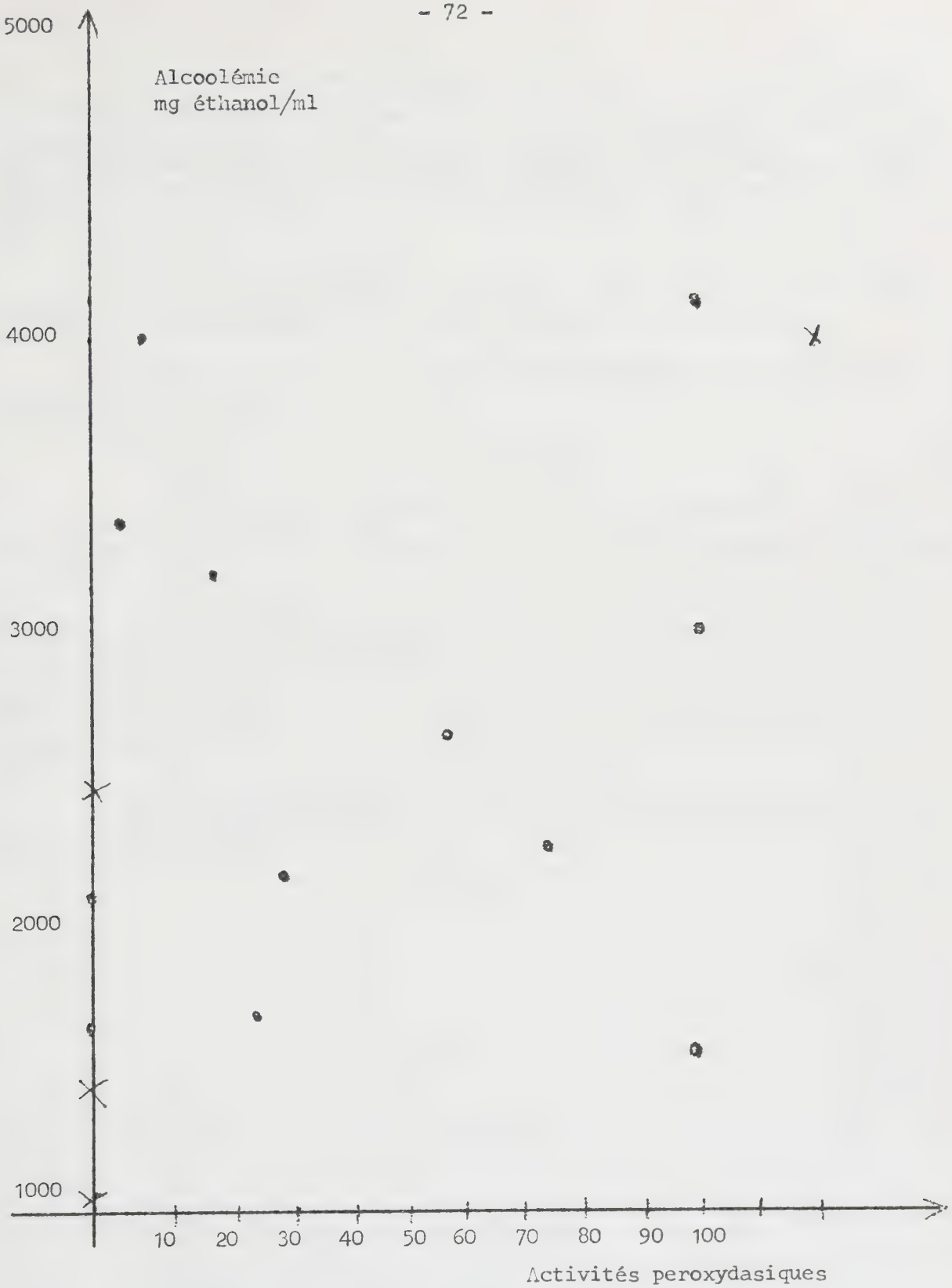


Fig. VII - Essai de corrélation entre niveau de l'Alcoolémie et Activités Peroxydasiques.

x : Hypoglycémiques

. : Ethyliques chroniques perfusés

Ceci n'est qu'une hypothèse, qu'il est pour l'instant difficile de vérifier. Il convient seulement de noter le rapport étroit existant entre l'importance de la chute de la glycémie et le niveau des activités peroxydasiques d'une part, et d'autre part entre alcoolémie et activités accessoires (voir fig. 7).

L'hypoglycémie alcoolique peut-elle alors témoigner d'une absence, ou plutôt d'une défaillance, de ces voies enzymatiques accessoires ?

Pour l'affirmer, il faudrait pouvoir recommancer ces dosages à distance de l'accident hypoglycémique.

Ce sera le but d'un prochain travail.

Les résultats obtenus chez la patiente à l'antécédent d'hypoglycémie alcoolique, Mme JAN..., seraient en faveur d'une "déficience enzymatique".

Dans l'interprétation des résultats, il faut tenir compte cependant du nombre de variables en présence : charge glycogéniques du foie; degré de l'atteinte hépatique; saturation ou diminution de l'alcool-déshydrogénase hépatique; mise en jeu du système peroxydasique; taux des nucléotides libres, lui-même conditionné par le "turn-over" de l'A.R.N.

De la défaillance non compensée d'un de ces facteurs résulte peut-être l'accident hypoglycémique.

*
* *

CHAPITRE VII - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Le diagnostic de l'hypoglycémie post-alcoolique offre de nombreux pièges.

I - La méconnaissance de l'accident hypoglycémique est une erreur trop répandue et qui peut être, comme nous l'avons vu, fatale au malade.

a) Il faut se méfier particulièrement, lorsqu'on est en présence de ces sujets amenés pour "malaise sur la voie publique", en état d'ébriété plus ou moins manifeste. D'autant que ces petits malaises précèdent bien souvent la survenue du coma hypoglycémique, point sur lequel nous insistons à nouveau.

b) Il faut accepter avec prudence le diagnostic de coma éthylique. Comme l'ont rappelé ROCHE et VEDRINE, ce diagnostic est souvent porté à tort, faute des dosages d'alcool et de la glycémie. A cet égard, la diffusion de la méthode à l'alcool-test est d'un grand intérêt.

La confusion tient aussi au fait que le traitement proposé du coma éthylique est la perfusion de glucose : HINMICH et HAROLD ayant montré qu'un régime riche en hydrates de carbone intensifie l'oxydation de l'alcool.

On sait que l'adjonction d'insuline au glucose était classique, ce qui ressort en particulier des observations de BOTTURA et NEVES. Il faut absolument s'en abstenir, avant de connaître le résultat de la glycémie.

II - Les accidents nerveux déclenchés ou favorisés par l'éthylisme peuvent aussi être source d'erreurs.

a) L'existence des convulsions précédant ou évoluant parallèlement au coma pose le problème de l'épilepsie, d'autant que certains de ces patients sont des épileptiques connus.

Il en était ainsi du malade de MAUGARD, comitial depuis l'âge de 13 ans, dont les crises coïncidaient parfois avec une consommation exagérée de boisson alcoolisées, le malade oubliant alors de prendre son gardénal.

Ici le diagnostic d'hypoglycémie post-alcoolique fut relativement facile à poser car à deux reprises, le coma est survenu brutalement sans notion de mouvements convulsifs.

L'observation de GUMPEL et KAUFMAN est superposable.

b) De même un tableau d'agitation important ne doit pas être considéré trop vite comme un prédélirum. Nous en avons des exemples personnels.

c) Il n'en reste pas moins que des intrications sont possibles entre ces divers tableaux. En particulier, un délirium peut succéder à l'accident hypoglycémique (obs. de HAZARD et DOMART).

d) Enfin tout signe neurologique anormal, ne disparaissant pas après traitement par le glucose, doit faire évoquer la possibilité d'une lésion centrale : hématome extra ou sous-dural; hémorragie méningée.

III - Une fois l'hypoglycémie reconnue, le décalage existant entre l'intoxication et la survenue du coma peut faire négliger ce lien de causalité.

Les autres étiologies seront d'abord évoquées :

a) Il est facile d'éliminer les hypoglycémies d'origine médicamenteuse :

- L'absence de trace de piqûre rend peu probable l'injection d'insuline (tentative de suicide, ou geste criminel);
- La prise de sulfamides hypoglycémiants, accidentelle ou dans un but thérapeutique (médications souvent contestables : par exemple pour un trouble modéré de la glycorégulation ou une obésité) peut poser plus de problèmes.

L'interrogatoire de l'entourage, la recherche de tubes sur le malade, voire en milieu spécialisé la recherche du produit dans les urines (chlopropamide ++) permettent le diagnostic.

Ici encore l'alcoolémie permettrait de trancher plus facilement.

b) Il est plus difficile d'éliminer une hypoglycémie par tumeur sécrétante du pancréas.

Le diagnostic d'adénome langerhansien repose sur la triade de WHIPPLE :"attaques nerveuses, survenant à jeûn, s'accompagnant d'une glycémie à jeûn inférieure à 50 mg/100 ml de sang à plusieurs examens, et disparition des troubles après administration de glucose."

L'hypoglycémie après un jeûne prolongé est un test de valeur.

Quant au test au tolbutamide, il peut être très dangereux en cas d'adénome, et il vaut mieux s'en abstenir.

Il n'en reste pas moins que le profil clinique et biologique ressemble fort dans certains cas à l'hypoglycémie alcoolique.

Nous avons évoqué à plusieurs reprises la malade de KAHIL qui, à la suite d'épisodes hypoglycémiques multiples, subit à tort une laparotomie. L'absence d'adénome visible entraîne une pancréatectomie subtotale.

L'examen histologique de la pièce opératoire était normal; de même que la biopsie hépatique.

Aucun épisode hypoglycémique ne suivit l'intervention.

Il faut remarquer que la malade a alors cessé de boire, et que d'autre part tous les épisodes antérieurs suivaient l'absorption de forte quantité d'alcool, sans prise d'aliment.

Il faut donc, avant de porter le diagnostic d'adénome langerhansien, mettre le patient en observation prolongée.

Si, après reprise de l'alimentation et arrêt complet de l'intoxication, aucun accident hypoglycémique ne survient, le diagnostic d'hypoglycémie alcoolique s'impose.

Le dosage de l'insulinémie ne permet pas toujours de faire la différence. YALOW et BERSON ont bien montré qu'hypoglycémie organique n'est pas synonyme d'hyperinsulinisme, même en matière de tumeur hypoglycémiante. Quant au test à l'alcool, il n'est pas certain qu'il permette de trancher en faveur de l'hypoglycémie alcoolique. En effet, il nécessite un jeûne préalable qui pourrait déclencher une hypoglycémie en cas d'adénome.

c) Les mêmes problèmes diagnostiques risquent de se poser avec l'hypoglycémie accompagnant les tumeurs extra-pancréatiques dont le nombre de cas rapportés va croissant.

La tumeur abdominale peut ne pas être patente, par exemple si elle est rétropéritonéale.

Dans le cas de notre premier malade, M. LEM..., devant cette hypoglycémie à rechutes, nous avons évoqué ce diagnostic. L'autopsie n'a cependant rien décelé d'anormal.

d) Il est plus facile d'éliminer un hypopituitarisme ou un hypocorticisme. Certains cas frontières ont été décrits, comme celui de MERLE.

e) Il reste à évoquer le groupe des hypoglycémies non insuliniques, groupe auquel appartient l'hypoglycémie alcoolique suivant la classification de YALOW et BERSON.

- Certaines hypoglycémies idiopathiques (peut-être par abaissement du seuil de sensibilité pancréatique au glucose)
- L'hypoglycémie par intolérance au fructose, dont nous avons observé un cas chez l'adulte.

IV - Avant de clore ce chapitre du diagnostic différentiel, il reste à mentionner un dernier piège.

Certains alcooliques qui viennent de subir une cure de désintoxication, et sont sous DISULFIRAM (ESPERAL *), peuvent à l'occasion d'une prise de boisson alcoolisée, présenter des troubles vasomoteurs très intenses, avec sensation de malaise, nausées et parfois vomissements. Il ne s'agit pas d'une hypoglycémie, mais de la réaction d'intolérance classique.

H. PEQUIGNOT a noté qu'au cours des cures de désintoxication, sous l'effet combiné de l'alcool et de l'Espéral, l'hyperglycémie est plus fréquente que l'hypoglycémie.

*
* *

CHAPITRE VIII - T R A I T E M E N T

Le traitement du coma hypoglycémique doit être précoce :

- Avant même d'avoir le résultat de la glycémie, injection intraveineuse de 40 cm3 de sérum glucosé à 30 %. Si le malade se réveille, on prend le relai par un flacon de glucosé isotonique

- Dans les cas graves (glycémie entre 10-20 mg %), on fera passer au préalable un flacon de glucosé hypertonique à 30 %.

- L'injection intraveineuse de Glucagon n'est efficace que lorsque la glycémie remonte aux alentours de 40 mg %. Elle doit être répétée, car son action est brève (1 mg; puis une ampoule à 5 mg).

- La cortisone (sauf contre-indications habituelles) est aussi très efficace, à la dose de 75 mg toutes les 8 heures.

- Il ne faut pas non plus négliger l'équilibre hydro-électrolytique : en particulier l'apport potassique devra être suffisant (6-8 g de chlorure de potassium dans les perfusions). Au moment du réveil, un certain degré d'agitation peut imposer le recours aux sédatifs type Equanil ou Haloperidol.

- En règle, on passe rapidement à l'alimentation orale, en s'efforçant de rétablir l'équilibre nutritionnel compromis : régime riche en protides et en glucides.

- Dans un second temps, parallèlement au traitement d'une éventuelle stéatose hépatique, on peut discuter de l'opportunité d'une cure de désintoxication.

*
* *

C O N C L U S I O N S

L'hypoglycémie induite par l'alcool est un accident rare, mais encore trop méconnu.

Une centaine d'observations ont été publiées sur ce sujet depuis vingt ans.

Cette thèse comporte l'étude de onze nouveaux cas.

- Sur le plan de la classification générale des hypoglycémies, on peut ranger cette nouvelle entité parmi les hypoglycémies d'origine exogène (FREINKEL et ARKY), non insulinogènes (YALOW et BERSON).

- Cliniquement, l'allure peut en être trompeuse, d'autant que l'accident hypoglycémique est souvent décalé dans le temps par rapport à l'excès de boisson.

- La chute de la glycémie est souvent profonde. La ponction biopsie hépatique faite lors du coma montre l'absence de glycogène.

- L'exploration dynamique de la glycorégulation montre une certaine "diabétisation" des courbes, en rapprot probable avec l'état nutritionnel antérieur.

Un profil biologique trompeur peut parfois faire évoquer une hypoglycémie organique.

Si une telle éventualité doit toujours être discutée, le diagnostic d'hyperinsulinisme ne doit pas être facilement porté.

Plus que l'épreuve d'hyperalcoolémie provoquée, dont les résultats sont assez divergents, c'est le test évolutif qui reste en définitive le meilleur argument.

- Le caractère souvent unique de l'hypoglycémie alcoolique dans la vie du malade est un des traits supplémentaires de son originalité.

- Sur le plan pathogénique, plusieurs facteurs semblent en cause :

La dénutrition et le jeûne prolongé altèrent les réserves de glycogène hépatique.

Une éventuelle stéatose va encore réduire la charge glycogénique du foie.

Le degré d'atteinte du parenchyme, conditionne aussi certains troubles de la glycorégulation, qui font d'ailleurs partie d'un cadre nosologique différent.

En fin de compte, le rôle déterminant est joué par l'alcool.

Il semble agir directement au niveau de la cellule hépatique.

La voie classique de dégradation de l'alcool (ADH) interfère avec le métabolisme hydrocarboné, par un phénomène de compétition enzymatique.

Le développement de voies accessoires de l'oxydation de l'alcool à l'intérieur du foie, tel que le système des peroxydases, mis en évidence chez l'alcoolique par TREMOLIERES et Collaborateurs, pourrait s'opposer à l'action hypoglycémiante de l'alcool.

Cette théorie que nous proposons rendrait compte de la rareté de cette hypoglycémie chez l'éthylique chronique, alors que toutes les conditions paraissent remplies pour sa survenue.

*
* *

Vu, le Président de Thèse :

Pr. H. BOUR

Vu, le Doyen de la Faculté :

Pr. G. BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

Le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

APFELBAUM M., TREMOLIERES J., BARON P., PEQUIGNOT E.
Aspects physiologiques de la dénutrition 17-48
Les Maigreurs - L'Expansion Ed. (1965)

ARKY R.A., FREINKEL N.
Alcohol hypoglycemia III.- Effets of ethanol in "juvenile" diabetes.
Arch. Intern. Med. 114, 501-507 (1964)

ARKY R.A., FREINKEL N.
The response of G.H. to ethanol-induced hypoglycemia.
Metabolism, 13, 547-550 (1964)

BLEICHER S.J., FREINKEL N., BYRNE J., SEIFERT D.
Effects of ethanol on fasted dogs.
Pro. Soc. Exp. Biol. et Med. n° 2, 115 (1964).

BOTTURA C., NEVES D.P., MATTAR E., de OLIVEIRA H.L., CINTRA A.B.U.
Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. S. Paulo, 4, 133-140 (1949).

BOUR H., DORF G., TUTIN M., RIQUOIS Y.
Les hypoglycémies post-alcooliques de l'adulte.
Rapport devant l'Association Européenne pour l'étude du
Diabète (EASD), Aarhus, Danemark (1966).

BROWN T.M., HARVEY A.M.
Spontaneous hypoglycemia in "Smoke drinkers".
J.A.M.A., 117, 1215 (1941).

CACHERA R., LAMOTTE M. et LAMOTTE-BARILLON S.
Etude clinique, biologique et histologique de la stéatose du
foie chez les alcooliques.
Sem. Hôp. Paris, 26, 3497 (1950)
Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris, 66, 276 (1950).

CARRE Louis
Etude sur l'oxydation de l'alcool chez l'homme normal, dénutri
alcoolique et cirrhotique.
Thèse Méd. Paris (1957).

CUMMINS L.H.
Hypoglycemia and convulsions in children following alcohol ingestion.
J. Pediat. 58, 23-26 (1961).

DEROT M., ROSSELIN G., RAUTUREAU J., ASSAN R., RATHERY M., TCHOBROUTSKY G.
L'adénome langerhansien : étude clinique et biologique.
Journées annuelles de Diabétologie - Hôtel Dieu - Flammarion Ed.
(1965).

DEPARIS M., LELUC R., MANIGAND G., AUZEPY Ph., DELLUC G.
Le coma hypoglycémique provoqué par l'absorption d'alcool chez l'adulte.
Rev. Alcool. 12, 104-117 (1966).

DEPARIS M., MANIGAND G., AUZEPY Ph., LEVILLAIN R., CHELLOUL.
L'hypoglycémie alcoolique.
Rev. Int. Hépat. (à paraître en 1966).

DILLON E.S., DYER W.W., SMELÖ L.S.
Med. Clin. N. Amer. 24, 1813 (1940).

DUSSERT D.
Hypoglycémies au cours d'intoxication éthylique aiguë.
Thèse Méd. Lyon, 1962 (n° 86).

FIELD J.B., WILLIAMS H.E., MORTIMORE G.E.
Studies in the mecanism of ethanol-induced hypoglycemia.
J. Clin. Invest. 42, 4, 497-506 (1963).

FREDERICKS E.J., LAZOR M.Z.
Recurrent hypoglycemia associated with acute alcoholism.
Ann. Int. Med. 59, 1, 90-94 (1963).

FREINKEL N., SINGER D.L., ARKY R.A., BLEICHER S.J., ANDERSON J.B., SILBERT C.K.
Alcohol hypoglycemia I.- Carbohydrate metabolism of patients with clinical alcohol hypoglycemia and the experimental reproduction of the syndrome with pure ethanol.
J. Clin. Invest. 42, 7, 1112-1113 (1963).

FREINKEL N., COHEN A.K., ARKY R.A., FOSTER A.E.
Alcohol hypoglycemia II.- Experiments with rat liver slices.
J. Clin. Endocr. 25, 76-94 (1965).

FREINKEL N., ARKY R.A., SINGER D.L., COHEN A.K., etc...
Alcohol hypoglycemia IV.- Current concepts on its pathogenesis.
Diabetes, 14, 6, 350-361 (1965)

FREINKEL N., ARKY R.A.
Alcohol hypoglycemia V.- Alcohol infusion to test gluconeogenesis in Starvation.
New Engl. J. Med. 24, 426-432 (1966).

GAULTIER M. et LECLERCQ A.
Les hypoglycémies toxiques.
G.M. de France, 1, 3, 813-826 (1963).

GRAHAM R.L.
Sudden death in young adults in association with fatty liver.
Bull. J. Hopk . Hosp. 74, 16 (1944).

GUMPEL R.C., KAUFMAN E.H.
Alcohol induced hypoglycemia.
N.Y. St. J. Med. 64, 8, 1014-1017 (1964).

HAZARD J., KLEINKNECHT D., IMBERT J.C., HUSSON R., DOMART A.
Hypoglycémie et intoxication éthylique aiguë.
Path. Biol. 14, 736-742 (1966).

HED M.
Clinical studies in chronic alcoholism.
Acta Med. Scand. I., 162, 89 et 162, 195 (1958).

ISSELBACHER K.J., GREENBERGER N.J.
Metabolic effects of alcohol on the liver.
The New Engl. J. Med. 7, 351-356, 8, 402-410 (1964).

JEUNE M., COTTE J., NIVELON J.L.
Coma hypoglycémique au cours d'une intoxication alcoolique aiguë
chez un enfant de 4 ans.
Ped. 15, 6, 664-670 (1960).

JUD E.S., KEPLER E.J., RYNEARSON E.H.
Spontaneous hypoglycemia.
Ann. J. Surgery, 24, 345 (1934).

KAHIL M.E., BROWN H., DOBSON H.L.
Post-alcoholic hypoglycemia versus islet-cell tumor.
Gastroenterology, 46, 467-470 (1964).

KEILIN D.M., HARTREE E.F.
Coupled oxydation of alcohol.
Proc. Roy. Soc. B. 119-141 (1936).

LAMELIN J.P., ORCEL L., BOIVIN P., FAUVERT R.
Etude clinique de 23 cas de stéatose hépatique éthylique.
Arch. Mal. App. Digestif, 54, 737-778 (1965).

LE COUNT E.R., SINGER H.A.
Fat replacement of the glycogen in the liver as a cause of death.
Arch. Path. 1, 84, (1926).

LESTRADET H., MENIBUS Ch. de
Les hypoglycémies. Essai d'interprétation physiopathologique.
Arch. F. Ped. 19, 9, 961-976 (1956).

LIEBER C.S., DAVIDSON C.S.
Some metabolic effects of ethyl-alcohol.
Am. J. Med. 33, 319-327 (1962).

LOWE C.U., MOSOVICH L.L.
The paradoxical effect of alcohol on carbohydrate metabolism
in four patients with liver-glycogen disease.
Pediatrics, 35, 6, 1005-1007 (1965).

LOWY R., DECLOITRE F.
Etude sur la toxicité de l'éthanol.
Food and cosmetics Toxicology, 2, 181-187 (1964).

MAUGARD A.
Vairations de la glycémie chez les alcooliques.
Thèse Med. Paris (1963).

MARKS V., MEDD W.E.
Alcohol induced hypoglycemia.
Brit. J. Psych. 110-228-236 (1964).

MARSHALL E.K., FRITZ W.F.
Metabolism of ethyl alcohol.
J. Pharmacol. 8 Exper. Therap. 109, 431-443 (1953).

MERLE M.
Troubles endocriniens chez l'Alcoolique.
Rev. Alool. 4, 1, 12-22 (1956).

MOLINIER A., MAUGARD A., TCHOURUMOFF
Etude des variations de la glycémie chez les alcooliques.
Sem. Hôp. Paris, 33, 25, 1569-1578 (1966).

NEAME P.B., JOUBERT S.M.
Post-alcoholic hypoglycemia and toxic hepatitis.
Lancet, 2, 893-897 (1961).

NELSON G.H., KINARD F.W., HAY M.G.
Rate of ethanol metabolism in mouse.
Am. J. Phys., 190, 169-171 (1957).

NEVES D.P., FARIA C.V., FUJIOKA T.
Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao-Paulo, 5, 115 (1950).

PELUFFO E., SCOLPINI V., GREZZI J.
Arch. Pediat. Urug. 129, 2, 94-104 (1958).

ROCHE L., VEDRINE J., DUSSERT D.
Coma hypoglycémique et intoxication éthylique aiguë.
Ann. Med. Leg. 43, 236-241 (1963).

SCHEGGIA E., TREMOLIERES J., CARRE L.
Activitad peroxidasica inducida por la administracion de etanol.
Rev. Asoc. Bioq. Argentina, 149-150 (1963).

TAYLOR J.S.
Hypoglycemia in chronic alcoholism.
Brit. Med. J. 1, 648 (1955).

TREMOLIERES J., CARRE L.
Physiologie de l'utilisation de l'alcool dans l'organisme.
Rev. Alcool. V, 3, 199-228 (1959).

TREMOLIERES J., CARRE L.
Etude sur les modalités d'oxydation de l'alcool chez l'homme normal et alcoolique.
Rev. Alcool. VII, 3, 202-227 (1961).

TREMOLIERES J., LOWY R.
Données actuelles sur la toxicité de l'alcool.
Actualités Pharmacologiques, XVII, Masson Ed.

TREMOLIERES J., LOWY R., CARRE L. et GRIFFATON G.
Recherches sur les conditions et les mécanismes de la toxicité chronique de l'alcool.
Rapport su Haut Comité d'Etude et d'Information sur l'Alcoolisme. 1962.

TUCKER H.G., PORTER W.B.
Hypoglycemia following alcoholic intoxication.
Am. J. Med. Sc. 204, 559-566 (1942).

WEILL J. et GOROUBEN J. Cl.
Les hypoglycémies alcooliques.
B.M. Soc. Med. Hôp. Paris, 76, 1270-1276 (1960).

WEILL J. et GOROUBEN J. Cl.
L'hypoglycémie alcoolique.
G.M. de France du 2/9/1964, pp. 2869-2875.

WESTERFELD W.W. and SCHULMAN M.P.
Metabolic and caloric value of alcohol.
J.A.M.A., 170, 197-203 (1959).

WESTERFELD W.W.
Intermediary metabolism of alcohol.
Am. J. Clin. Nutrition, 9, 426-431 (1961).

YALOW S., BERSON R.
Dynamics of Insulin Secretion in Hypoglycemia.
Diabetes, 14, 6, 341-349 (1965).

*
* *

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TÉLÉPHONE
535 : 18 — 93
535 : 18 — 62